

ANNÉE 1942

N°

178

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger CALOP

Né le 10 Juillet 1917, à Le Teilleul (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le

30 JUIN 1942
19

LES STÉROLS ET LA PEAU

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1942

ANNÉE 1942

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger CALOP

Né le 10 Juillet 1917, à Le Teilleul (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES STÉROLS ET LA PEAU

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1942

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale.....	TIESSINGER.
	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.....	ROBERT DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	LAIGNEI-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphi-	
litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET
	CADENAT.
Clinique ophtalmologique.....	JENCRMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	PORTES.
Clinique gynécologique.....	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	MOCQUOT.
pédie	
Clinique thérapeutique médicale.....	LEVEUF.
Clinique oto-rhino-laryncologique.....	LOEPER.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	BROCO.
Clinique de la Tuberculose.....	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	FROISIER.
dulte	
Clinique cardiologique	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	DONZELOT.
Assistance Médico-Sociale.....	CLOVIS VINCENT.
	N...
	DOGNON.
Professeurs sans chaire.....	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CALOP.**

Prénoms : **Roger.**

(éventuellement) :

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

CALOP (Roger). — Les stéroïds
et la peau. — *Paris, Lib. Le François,*
1942, in-8°, 126 p. + 1 pl. hors texte.
(*Th. méd. (Et.), Paris, 1942.*
N°).

CALOP (Roger). — Les stéroïds
et la peau. — *Paris, Lib. Le François,*
1942, in-8°, 126 p. + 1 pl. hors texte.
(*Th. méd. (Et.), Paris, 1942.*
N°).

CALOP (Roger). — Les stéroïds
et la peau. — *Paris, Lib. Le François,*
1942, in-8°, 126 p. + 1 pl. hors texte.
(*Th. méd. (Et.), Paris, 1942.*
N°).

CALOP (Roger). — Les stéroïds
et la peau. — *Paris, Lib. Le François,*
1942, in-8°, 126 p. + 1 pl. hors texte.
(*Th. méd. (Et.), Paris, 1942.*
N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CALOP.**

Prénoms : **Roger.**

(éventuellement)
Nom de jeune fille :

Date de la naissance :

Numéro d'ordre :

(Les deux mentions sont à compléter par le service de la bibliothèque)

CALOP (Roger). — Les stéroïdes
et la peau. — Paris, Lib. Le François,
1942, in-8°, 126 p. + 1 pl. hors texte.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1942.
N° .)

CALOP (Roger). — Les stéroïdes
et la peau. — Paris, Lib. Le François,
1942, in-8°, 126 p. + 1 pl. hors texte.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1942.
N° .)

CALOP (Roger). — Les stéroïdes
et la peau. — Paris, Lib. Le François,
1942, in-8°, 126 p. + 1 pl. hors texte.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1942.
N° .)

CALOP (Roger). — Les stéroïdes
et la peau. — Paris, Lib. Le François,
1942, in-8°, 126 p. + 1 pl. hors texte.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1942.
N° .)

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie chirurgicale..	AMELINE.
Pathologie médicale.....	BARIETY.
Pathologie médicale	BERNARD ETIENNE.
Hydrologie.....	BESANCON JUSTIN.
Bactériologie.....	BONNET.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Pathologie médicale.....	BROUET.
Histologie.....	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CACHERA.
Anatomie.....	CORDIER.
Pathologie médicale.....	COSTE.
Pathologie.....	COUVELAIRE.
Anatomie pathologique.....	DELARUE.
Pathologie médicale.....	DELAY.
Physique.....	DESGREZ H.
Médecine légale.....	DESAILLE.
Obstétrique.....	DIGONNET.
Physique.....	DOGNON.
Pathologie chirurgicale.....	FEVRE.
Pathologie chirurgicale.....	FUNCK-BRENTANO
Parasitologie.....	GALLIARD.
Pathologie médicale.....	GARCIN.
Anatomie pathologique.....	Mlle GAUTHIER-VILLARS

	MM.
Pathologie médicale.....	DE GENNES.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Obstétrique	LACOMME
Obstétrique	LANTUEJOUL.
Parasitologie	LAVIER.
Pathologie médicale.....	LELONG.
Pathologie expérimentale.....	LEMAIRE.
Pathologie médicale.....	LENEGRE.
Pharmacologie.....	Mlle J. LEVY.
Pathologie médicale.....	MARCHAL.
Pathologie chirurgicale.....	MENEGAUX.
Pathologie médicale.....	MOLLARET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Pathologie chirurgicale.....	PATEL.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS.
Ophtalmologie.....	RENARD.
Physiologie.....	RICHET.
Pathologie chirurgicale.....	SENEQUE.
Pathologie chirurgicale.....	SICARD.
Pathologie médicale.....	SOULIE.
Obstétrique.....	SUREAU.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Pathologie chirurgicale.....	WILMOTH.

III. — AGREGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie chirurgicale.....	ALGLAVE.
Physiologie.....	CHAILLEY-BERT
Obstétrique.....	GUENIOT.
Pathologie chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.

	MM.
Obstétrique.....	LE LORIER.
Parasitologie.....	NEVEU-LEMAINE.
Obstétrique.....	VAUDESCAL.
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
BRULÉ.
LABROL.
CHEVALIER.
LAROCHÉ G.
LIAN.
MOREAU.
SEZARY.

Clinique
médicale.

MM.
BASSET.
GATELLIER.
de GAUDART
d'ALLAINES
MOULONGUET
MOURE.

Clinique
chirurgicale

MM.
ECALLE
VIGNES

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

Education physique.....
Radiologie clinique.....
Stomatologie.....
Puériculture.....

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé.
LEDoux-LEBARD.
DECHAUME.
N...

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DU MEME AUTEUR

Milieux humanisés sexués pour la culture des micro-organismes de la peau. Avec la collaboration de JAUSION, CAILLIAU, GIARD. *Bul. Soc. Franç. Dermato.*, année 1941, page 330.

Langue paradoxale après absorption de vitamine PP. Avec la collaboration de JAUSION, SOMIA. *Bul. Soc. Franç. Dermato.*, année 1941, page 337.

Limite plastique à métastase mammaire (suite et fin). Avec la collaboration de JAUSION, CAILLIAU, SOMIA. *Bul. Soc. Franç. Dermato.*, année 1941, page 431.

Sarcomatose éruptive à distribution saphène interne. Avec la collaboration de JAUSION, CAILLIAU, GIARD. *Bul. Soc. Franç. Dermato.*, année 1941, page 456.

Acné, glucidine tuberculeuse, et hormones sexuelles. Avec la collaboration de JAUSION, CAILLIAU, GIARD. *Bul. Soc. Franç. Dermato.*, année 1941, page 481.

Erysipéloïde de Baker Rosenbach guéri en un jour par l'ingestion de stovarsol. Avec la collaboration de JAUSION, POILEUX, GIARD. *Bul. Soc. Franç. Dermato.*, année 1941, page 508.

Vitiligo et gelures. Avec la collaboration de JAUSION, GIARD. *Bul. Soc. Franç. Dermato.*, année 1941, p. 661.

Les mélanopathies et la mesure clinique de la pigmentation cutanée. Avec la collaboration de JAUSION, GIARD. *Archives hospitalières*, année 1942, janvier, p. 27.

L'éventualité du radiodynamisme en dermatologie. Avec la collaboration de JAUSION, NÈGRE. *Bul. Soc. Franç. Dermato.*, année 1941, page 714.

Un cas de Seemanshaut. Avec la collaboration de JAUSION, CAILLIAU, GIARD. *Bul. Soc. Franç. Dermato.*, année 1941, page 714.

Sarcomatose éruptive à distribution saphène interne (suite et fin). Avec la collaboration de JAUSION, CAILLIAU, GIARD. *Bull. et Annales Soc. Franç. Dermato.*, février 1942, page 113.

Sur un cas de Seemanshaut. Avec la collaboration de JAUSION, CAILLIAU, GIARD. *Bul. et Ann. Soc. Franç. Dermato.*, février 1942, page 128.

Les traitements pastoriens en dermatologie. Avec la collaboration de JAUSION. *Bul. Médical*, 28 février 1942, n° 9, pages 71-74.

Dermatoses infectées et sulfamides. Avec la collaboration de JAUSION, CHALOPIN. *Séance de la Société Française de Dermatologie*, mars 1942.

Le Streptocoque dans quelques dermatoses infectées. Avec la collaboration de JAUSION, CHALOPIN. *Séance de la Société Française de Dermatologie*, mars 1942.

Engelures et substances photodynamiques. Avec la collaboration de JAUSION et GIARD. *Séance de la Société Française de Dermatologie*, mars 1942.

Mélanose de Riehl. Avec la collaboration de JAUSION, CAILLIAU et GIARD. *Séance de la Société Française de Dermatologie*, avril 1942.

III

Escharres multiples par injection d'acécoline. Avec la collaboration de JAUSION et CHALOPIN. *Séance de la Société Française de Dermatologie*, avril 1942.

Tuberculose verruqueuse à distribution acromélique avec troubles neurotrophiques et éléphantiasis. Avec la collaboration de JAUSION et CAILLIAU. *Séance de la Société Française de Dermatologie*, mai 1942.

Coussinets des phalanges. Avec la collaboration de JAUSION, CAILLIAU, CHALOPIN. *Séance de la Société Française de Dermatologie*, mai 1942.

L'acné gonadothérapique. Avec la collaboration de JAUSION, GIARD. *Séance de la Société Française de Dermatologie*, juin 1942.

Le traitement folliculinique des tuberculoses cutanées (à propos de deux cas). Avec la collaboration de JAUSION et CHALOPIN. *Séance de la Société Française de Dermatologie*, juin 1942.

A MES PARENTS

En témoignage de mon profond amour.

A MON FRÈRE ET A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES COLLEGUES D'INTERNAT

DE L'HÔTEL-DIEU DE RENNES
DE L'HÔPITAL DE COURBEVOIE
DE L'HÔPITAL FRANCO-MUSULMAN

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de clinique de Dermatologie et syphiligraphie
Médecin de l'Hôpital St-Louis

*Qui m'a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence
de cette thèse. Avec mes re-
merciements et mon admi-
ration.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JAUSION

Officier de la Légion d'Honneur
Ancien Professeur Agrégé du Val de Grâce
Médecin-Chef du service de dermato-vénérologie
et Directeur des Laboratoires
de l'Hôpital Franco-Musulman de Paris

*Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse et qui pendant mon
Internat dans son service n'a
cessé de me prodiguer avec
son enseignement quotidien les
marques de son affection. Bien
faible témoignage de ma pro-
fonde reconnaissance et de ma
respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR HARDOUIN

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur honoraire de clinique chirurgicale
à l'Ecole de Médecine de Rennes

*Dont j'eus le grand bonheur
d'être l'Externe puis l'Interne.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MASSOT

Ex-Interne des hôpitaux de Paris
Professeur de clinique médicale
à l'Ecole de Médecine de Rennes

*Qui m'initia à la dermato-
vénérologie lors de ma 2^e an-
née d'Externat passée dans son
service.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GIARD

Assistant à l'hôpital Necker
et à l'hôpital Franco-Musulman

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MM. MARQUIS, PELLE.

Externat :

M. HARDOUIN (1^{re} année),

M. MASSOT (2^e année).

Internat :

M. HARDOUIN (Hôtel-Dieu de Rennes),

MM. WEBER, CAZALIS, ALLEE, CAUNY (Hôpital de
Courbevoie),

M. JAUSION (Hôpital Franco-Musulman de Paris).

INTRODUCTION

Les récents progrès de la chimie biologique ont brutalement révélé l'importance de la famille des *stérols* que l'on n'avait pas jusqu'ici soupçonnée parce qu'on connaissait mal leur composition chimique.

Issus du phénanthrène, ils ont tous une structure moléculaire qui a pour squelette le carbure de Diels fait de 3 noyaux hexagoniques et d'un pentagone surajouté.

Ce sont des alcools polycycliques non saturés de poids moléculaire élevé ; leur estérification avec des acides gras de poids moléculaire élevé (acide palmitique, acide stéarique) donne lieu à la formation de stérides.

« Dans les organismes vivants ce sont des corps qui sont une véritable *plaque tournante* qui dirigera les produits du métabolisme soit vers les acides biliaires, soit vers les hormones sexuelles mâles ou femelles, soit vers des composés analogues aux carbures cancérogènes synthétiques que nous pouvons appeler maintenant des hormones carcinogénétiques. En outre, certains stérols et surtout l'ergostérol, lorsqu'ils ont subi une irradiation appropriée par les rayons ultra-violetts,

peuvent se transformer en vitamine D liposoluble » (Cristol).

« C'en est assez, pour indiquer qu'un tel domaine intéresse à la fois la fonction biliaire, l'assimilation du calcium, le mécanisme de la sexualité et peut-être même la genèse du cancer » (Jausion).

A la lumière des travaux les plus récents, nous étudierons le métabolisme général des stérols et la façon dont on peut concevoir leurs rapports avec la peau normale et pathologique.

II

LE CHOLESTÉROL ⁽¹⁾

L'étude assez brève du cholestérol nous a paru indispensable à la bonne compréhension du métabolisme des stérols d'autant plus qu'on pense actuellement qu'il pourrait être « la substance mère » servant à l'organisme à les élaborer.

HISTORIQUE

Produit que l'on retrouve à l'état normal dans le sang, la bile et différents autres liquides organiques, le cholestérol fut découvert en 1775 par Conradi dans les calculs biliaires ; en 1815, Chevreul lui donna le nom de CHOLESTÉRINE, voulant par là rappeler son origine biliaire et l'analogie qu'il semblait présenter avec la stéarine.

En 1833, Boudet le découvrait dans le sang.

Berthelot, en 1856, y décelait une fonction alcool que les travaux de Diels et Abderhalden, en 1904, précisèrent être une fonction alcool secondaire.

Dès 1868, Wislicemus et Moldenhaner constataient

(1) Nous préférons employer le terme « CHOLESTÉROL » à la vieille dénomination « Cholestérine » puisque, comme nous le verrons plus loin, il s'agit d'un alcool.

la présence d'une fonction éthylénique étudiée ensuite par Windauss et Stein.

Puis viennent les importants travaux de Chauffard, Guy Laroche, Grigaut sur la Cholestérinémie.

Enfin, en 1932, grâce aux efforts collectifs de nombreux auteurs, en particulier de Windauss, Wiedland, Diels, Bernal et Ronsenheim, on a pu lui assigner la formule que nous lui connaissons maintenant.

De formule brute $C^{27} H^{45} OH$, c'est un alcool secondaire non saturé tétracyclique, renfermant 3 noyaux hexagonaux accolés à un noyau pentagonal, il possède en outre une chaîne latérale octylique terminée par un groupement isopropyle.

Sa déshydrogénation en présence de selenium permet d'obtenir un autre carbure de formule $C^{27} H^{44}$, synthétisé et identifié avec la 1-2 méthylcyclopentenopliénanthrène ou carbure de Diels qui possède la structure, base du Cholestérol.

Soumis à de simples réactions d'oxydation et d'hydrogénation, il aboutit d'autre part à toute une série de corps : stérols que l'organisme serait capable de synthétiser pour son propre compte.

TAUX DU CHOLESTÉROL SANGUIN

Le cholestérol est un produit très répandu dans l'organisme puisqu'on peut le retrouver dans tous les liquides et tissus de l'homme.

Les méthodes de Grigaut (Colorimétrique), de Windauss (Pondérale) sont les plus souvent employées pour son dosage.

Les capsules surrénales en contiennent 50 0/00.

Le cerveau 20-25 0/00.

On l'a aussi dosé dans le corps jaune, les poumons, la peau, etc...

Élément normal et nécessaire au fonctionnement de tout organisme vivant, il existe dans presque tous les liquides organiques.

Bile : son taux oscille autour de 0 gr. 40 (Robson, Bacmeister).

Liquide céphalorachidien : 0.008-0.15 (Grigaut).

Urine : 0.0051-0.015' (par litre) (H. Labbé, Mlle Golgofsky).

Liquide (amniotique) : 0.10-0.20.

Liquide céphalorachidien : 0.008-0.15 (Grigaut).

Liquide phlycténulaire : à un taux inférieur au taux sanguin.

(Phlycténocholestérol de Gilbert Dreyfus)

Sang : 1.60 (Chauffard, Grigaut, Guy Laroche)

Les éléments figurés du sang en comportent eux-mêmes, on l'a décelé dans leur membrane d'enveloppe, et l'on doit admettre qu'ils sont producteurs ou vecteurs de cholestérol et probablement les deux à la fois (Champy).

Dans le sang le cholestérol existe sous deux formes : à l'état libre et à l'état combiné : CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ, ce dernier résulte de la combinaison molécule à molécule de cholestérol libre et d'acide gras (acide palmitique, acide stéarique). On peut l'apprécier par la différence entre le taux du cholestérol total (méthode de Grigaut) et le taux du cholestérol libre (mé-

thode de Windauss basée sur le fait que seul le cholestérol libre donne avec le digitonoside un précipité).

On admet généralement que sur le chiffre de 1 gr. 60 de Cholestérol total contenu dans le sérum sanguin, un gramme est estérifié et 0 gr. 60 représente le Cholestérol libre.

$$\text{Le rapport } \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = 60/100 \text{ a main-}$$

tenant remplacé l'étude du seul Cholestérol, car l'estérification du Cholestérol se faisant au niveau du foie, ce rapport serait capable de renseigner sur l'état de fonctionnement de la cellule hépatique.

Dans les affections s'accompagnant d'une insuffisance grave du foie, il serait très bas (dans l'ictère grave, il y a effondrement de ce rapport par arrêt de l'estérification) (Tannhauser, Epstein et Adler Lem male), par contre il serait normal dans la cirrhose de Laennec sans complications.

Après hépatectomie, Franck et Malczynski ont trouvé une forte diminution de ce rapport ; on pense actuellement que le foie agissant au moyen d'une diastase réversible, une estérase estérifie le Cholestérol libre ou libère le Cholestérol estérifié.

DISSOLUTION DU CHOLESTÉROL :

Insoluble dans l'eau, le Cholestérol se maintient néanmoins en dissolution dans la bile et le sérum.

Pour Velluz et Bouchara, Nepveux, cela était dû à l'action du phosphate des savons ; puis on a pensé que

cette solubilisation était le fait des sels biliaires; mais, écrit Chabrol, « ce serait une lourde erreur que d'attribuer le pouvoir cholestérolitique de la bile à l'intervention exclusive de l'acide cholalique et de ses dérivés, il existe d'autres solvants que les glycocholates et voilà longtemps que Moore et Parkes aussi bien que Gérard ont justifié le bien-fondé des théories de Bouchard en établissant, par leurs expériences *in vitro*, le pouvoir renforçateur des acides gras. Les variations du P.h jouent leur rôle, il n'est pas sans intérêt de constater qu'en faisant osciller ce P.h de 5,5 à 7,5 on provoque la précipitation du Cholestérol bien plus facilement que celle du cholalate de soude.

D'après Machebœuf, les stérols se trouveraient à l'état de solutions aqueuses grâce à des liaisons les unissant aux protéides pour former des « *cenapses lipidoprotéidiques* », « union qui pourrait se faire par solvation réciproque de leurs chaînes polyméthyléniques homologues ».

Villaret, Justin Besançon et Marcel Drillhon pensent à leur tour que cette solubilisation n'est en réalité qu'un phénomène *d'hydrotropisme* analogue à la dissolution de la caféine dans les solutions de benzoate de soude ; pour le Cholestérol, ce complément de dissolution serait un acide animé tel que triéthylamine ou colamine.

ORIGINE DU CHOLESTÉROL :

L'origine exogène a été la première reconnue et il n'est pas douteux qu'une partie du Cholestérol ait une

origine alimentaire (œufs, cervelles, laitances, végétaux frais (salade). (Grigaut, Guy Laroche, Pribaun, Doré et Gardner).

Mais les régimes alimentaires privés de Cholestérol ont bien peu d'influence sur l'abaissement du taux de cette substance dans le sang, il faut donc admettre que l'organisme fabrique le Cholestérol sur ses propres ressources, il aurait dès lors une origine *exo et endogène*.

Des recherches anciennes (Austin Flint, 1862) faisaient croire que le Cholestérol était dû en grande partie à la désassimilation des centres nerveux, le sang jugulaire étant plus riche en Cholestérol que le sang carotidien ; mais Guy Laroche et Grigaut ont montré une teneur CHOLESTÉROLIQUE constante dans tous les domaines de la circulation.

Les recherches modernes ont montré le rôle important du *système reticulo endothélial* dans la cholestérogénèse. Gœbel et Gnonski bloquant le système reticulo endothélial du chien, observent dans les heures qui suivent, une baisse marquée de la cholestérolémie ; ayant d'autre part provoqué une diminution du taux du Cholestérol sanguin par splenectomie, ils constatent qu'en bloquant le système réticulo endothélial la diminution s'accroît.

Ce système réticulo endothélial est très répandu dans l'organisme humain, or ont été surtout incriminés dans la Cholestérogénèse les organes qui en contiennent.

La fonction cholestérinogénique de la *rate* paraît actuellement démontrée.

Abelous et Soula ont montré que le sang veineux renfermait 30 centigrammes à 1 gramme de plus que le sang artériel.

D'autre part, l'injection duodénale d'acide chlorhydrique à 5 % détermine une hypercholestérolémie qui ne se produit pas chez l'animal splénectomisé.

In vitro, en laissant des morceaux de rate à l'étude pendant 10 à 20 jours, la teneur en Cholestérol est montée de 2,5 pour 1.000 à 3,44 (Minovici, Ionnovitch, Pick). Schliephake, après injection intraveineuse d'hormone de rate (prosplène), observe au bout de 24 heures un taux double de Cholestérol ; l'influence de la rate paraît si grande à Rosenbaum et Saliro de Moscou qu'ils écrivent : « La hausse de cholestérine sous l'influence de l'hormone de la rate chez les individus bien portants et l'absence de ce phénomène dans une série de splénomégalias permettent de poser dans l'avenir la question de l'application de cette méthode en qualité d'épreuve fonctionnelle pour la rate. »

Depuis les travaux de Chauffard, les *glandes surrénales* sont considérées comme fabriquant du cholestérol, car elles fonctionnent d'autant plus activement que l'organisme a davantage besoin de lipoides et l'ablation d'une surrénale entraînerait une hypercholestérolémie.

Mais Sakolow a montré des taux élevés d'hypercholestérolémie post-opératoire, ce qui ne paraît guère cadrer avec l'hypothèse d'une fonction cholestérino-gène des surrénales. D'autre part, Minovici, abandonnant à l'étuve des surrénales pendant 10 à 20 jours,

n'a constaté aucune élévation du Cholestérol, mais parfois une diminution.

Pour Aschoff elles ne seraient qu'un lieu de dépôt. En effet, Tannhauser pense que les surrénales et le corps jaune possèdent la faculté d'accumuler le Cholestérol et les lipides.

Certains auteurs considèrent le *corps jaune* comme un foyer adénomateux de cholestérogenèse. Il y a hypercholestérolémie au cours des menstrues et de la grossesse.

Le taux s'élève 5 à 7 jours avant l'apparition des règles, descend en quelques jours à la normale pour s'élever à nouveau dans les jours précédant les règles (Gonalons, Neumann et Hermann).

Au cours de la grossesse, l'hypercholestérolémie est « de règle » pendant la phase de gravidité (Chauffard, Guy Laroche), elle s'élève souvent pendant les deux premiers mois et dans les deux derniers elle est presque constamment supérieure à 2 grammes, souvent 2 gr. 50 ; après l'expulsion du fœtus, elle descend, oscille, puis revient progressivement au taux primitif.

Le *corps thyroïde*, à son tour, a été incriminé (Max et E. Lévy, Leuret, Dutrenit) après Epstein et Laudé, Gardner, Gainsborough, ils ont constaté qu'un taux de Cholestérol élevé se rencontre ordinairement dans le myxœdème et les hypothyroïdies frustes, ce qui les a incité à traiter, après Epstein, les néphroses lipidiques avec hypercholestérolémie au moyen d'extrait thyroïdien à doses élevées, — ils ont dès lors observé une baisse de la cholestérolémie.

Pour Didry, Tiber, Leuret et Dutrenet, le taux du Cholestérol sanguin est en raison inverse de l'activité de la glande : il y a diminution dans les états hyperthyroïdiens ; et, à la suite des travaux de Guy Laroche, les auteurs américains ont conseillé de suivre les variations de la fonction thyroïdienne en étudiant parallèlement le métabolisme de base et le taux de Cholestérol.

Le foie est l'organe dont le rôle formateur paraît le mieux établi.

Francke et Malczynski ont observé après hépatectomie chez le chien, une baisse de la Cholestérolémie de 176 à 152 milligrammes pour 100 à 116-95, soit une baisse de 23 à 39 %.

Abelous et Soula ont signalé la formation du Cholestérol dans le foie au cours de l'autolyse et sa disparition à une période plus avancée ; ces mêmes auteurs ont constaté que l'irrigation artificielle du foie avec du sang saturé de trioléine fournit du Cholestérol.

De multiples autres faits, ne serait-ce que la chute
du rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ lors d'une atteinte

profonde du foie, semblent attribuer le principal rôle de cholestérologénèse au foie, peut-être ne faut-il reconnaître aux surrénales, aux ovaires, à la rate, à la thyroïde qu'un rôle « de réservoir de régulateur dans la cholestérolémie » (Chabrol).

MODE DE FORMATION

A la suite des travaux d'Abelous et Soula, on a été amené à penser que le Cholestérol se formait aux dé-

pens des acides gras ; en effet, chez un chien normal, le Cholestérol sanguin augmente au cours d'un repas riche en graisse.

Minovici, opérant sur le même animal, prélève un morceau de foie et y dose le Cholestérol, puis il lui introduit de l'acide oléique dans le duodénum, il trouve en moyenne 2.06 pour 1.000 avant l'introduction de l'acide oléique et 2,74 après.

Opérant ensuite sur des blattes, après un jeûne de trois jours, il en sacrifie quelques-unes pour doser le Cholestérol ; à d'autres il donne des régimes contenant, dilués dans du liquide de Ringer, de l'amidon, du glucose, de la caséine, de l'acide oléique ; chez les blattes ayant reçu de l'acide oléique, la proportion de cholestérol s'élève à 2-2,5 %, tandis qu'elle oscille autour de 1 % chez les autres. Mêmes expériences chez la souris où le taux est monté de 3 à 10 %.

On ne connaît pas encore le *mécanisme de la transformation de l'acide oléique*, acide gras non saturé de formule brute $C^{17} H^{30} O_2$ en cholestérol.



« Il pourrait se faire au niveau de la double liaison une rupture éminemment favorable à la formation d'un corps cyclique » (Roger) ; mais, comme le remarque le même auteur, cette transformation est un peu trop simpliste, il doit exister une série d'intermédiaires vraisemblablement un hydrocarbure saturé analogue au squalène ; corps qui existe normalement dans le foie des mammifères et dont on a pu suivre la transformation en Cholestérol.

Toutefois, écrit Minovici, si le Cholestérol se forme directement à partir de l'acide oléique dans l'organisme, il n'en est pas moins vrai qu'il pourrait très bien se former à partir des glucides ; on sait que physiologiquement les substances hydrocarbonées peuvent donner naissance à des graisses, c'est ce qui conduit Reichstein à l'hypothèse suivante :

« L'origine stérolique doit vraisemblablement être cherchée dans les glucides, et ceux-ci étant très riches en oxygène, il est très probable qu'ils donnent d'abord naissance à des composés contenant relativement beaucoup d'oxygène avant d'être progressivement réduits au stade de Cholestérol ; cela est plus logique d'admettre une réduction préalable et une réoxydation consécutive.

Il est intéressant de noter par ailleurs que la plupart des dérivés stéroliques de l'organisme ont un nombre d'atome de carbone divisible par 3, ce qui suggère immédiatement l'idée d'une formation à partir des sucres en C^3 et en C^6 (trioses et hexoses).

ELIMINATION. — La principale voie d'élimination paraît être surtout biliaire. La preuve en est fournie par l'hypercholestérolémie des ictères par rétention. « Toutefois le foie ne le concentre point pour l'éliminer, bien au contraire, puisqu'il figure au taux de 1 gr. 60 dans la circulation, de 0 gr. 40 dans la bile hépatique » (Chabrol). Par contre, dans la bile vésiculaire, le Cholestérol est plus abondant que dans la bile qui sort du foie ; on pourrait avoir des taux s'éle-

vant à 1 gr. 50 - 1 gr. 60 (Grigaut) et même 2 gr. 5 (Trifanowsky). Y a-t-il concentration du liquide ou élimination directe du cholestérol au niveau de la vésicule ou les deux à la fois ? La question n'a pas encore reçu de réponse.

De la bile, le Cholestérol passe dans *l'intestin* qui en recevrait de 0 gr. 60 à 0 gr. 90 par 24 heures ; une partie est alors attaquée par les microbes de l'intestin et éliminée par les fèces sous forme de coprostérol $C^{27} H^{48} O$ ou déhydrocholestérol. L'autre partie, reprise par l'intestin, rentre au foie par l'intermédiaire de la circulation-porte ou reste dans le sang ; il existe donc pour cette substance comme pour la bilirubine un cycle entéro-hépatique.

Il se produit aussi au niveau du *poumon* une élimination du cholestérol.

Abelous et Soula, comparant le sang du cœur droit et le sang du cœur gauche, trouvent que le poumon réalise une cholestérololyse importante.

Les travaux de Gérard, de Falck, de Jacobson, ont montré que l'expectoration des tuberculeux contient en abondance du cholestérol et que la partie caséifiée des modules tuberculeux en contient en grandes proportions (à noter une hypocholestérolémie fréquente chez ces mêmes malades). S'agit-il d'une réelle élimination de cholestérol par les voies respiratoires ou simplement d'une mise en liberté de cholestérol tissulaire ?

La peau enfin représente une importante voie d'élimination du cholestérol ainsi que nous le verrons dans les pages qui suivent.

. **ACCUMULATION.** — Sous l'influence des facteurs très variables, on peut constater l'apparition de dépôts cholestéroliques faciles à caractériser par les cristaux rhomboédriques à l'examen microscopique, le phénomène de la croix de polarisation et les réactions tinctoriales spécifiques utilisées en anatomie pathologique. On peut observer alors dans les artères des foyers athéromateux, à la cornée le gérontoxon ou arc sénile, aux paupières le xanthélasma, enfin en des points variables le xanthome.

Ces dépôts de cholestérol peuvent exister seuls sans aucune hypercholestérolémie.

Terminons en abordant une maladie longtemps considérée comme l'expression de la diathèse cholestérolique, la *lithiase biliaire*.

Les lithiasiques étaient pour Chauffard des hypercholestérolémiques, en réalité l'hypercholestérolémie n'est qu'un témoin inconstant. « La cholestérolémie des lithiasiques est moins constante que leur cholémie pigmentaire » (Chabrol) ; pour Grigaut, les précipitations seraient dues à une baisse du taux des sels biliaires nécessaires à la dissolution du cholestérol.

En réalité, comme le fait remarquer Fiessinger, il existe de nombreuses maladies cholestérolémiques sans qu'il existe de lithiase ; les plus belles : la néphrose ou le diabète ne s'accompagnent pas de lithiase.

Enfin, étudiant avec Mlle Gothie le mode de formation des calculs biliaires, il a montré que le cholestérol ne jouerait en réalité qu'un rôle secondaire, car le

calcul est formé à l'origine d'une masse de bilirubinate de chaux et d'une enveloppe calcique ; lentement, au fur et à mesure qu'il se solidifie, le cholestérol le pénètre et c'est pourquoi la cristallisation se fait de dehors en dedans et non pas de dedans en dehors. »

« Ce qui constitue l'élément important, c'est le noyau de bilirubinate de chaux, la rupture de l'équilibre pigment sels-cholestérol-mucus entraîne une précipitation successive de ces éléments ; par suite du déficit en sels dans la vésicule biliaire, le cholestérol pénètre à l'intérieur du calcul et celui-ci, formé à l'origine de bilirubinate de chaux, devient un calcul cholestérolique mixte (N. Fiessinger).

ROLE PHYSIOLOGIQUE. — L'importance du cholestérol dans le fonctionnement de l'organisme n'a été comprise que dans ces dernières années.

Mayer et Schaeffer ont montré son rôle dans *l'imbibition cellulaire*, la richesse en eau d'un tissu étant directement proportionnelle au coefficient lipocytiqne (rapport Cholestérol/Acide gras) d'où l'hypercholestérolémie de la néphrose lipoïdique ; il est d'ailleurs facile de constater que l'hypercholestérolémie est fréquente chez les rénaux ; Chauffard en faisait un signe important et un moyen fidèle de diagnostic entre les œdèmes cardiaques et les œdèmes rénaux.

Le cholestérol a en outre le pouvoir de *protéger les globules rouges* contre certaines substances hémolytantes : savons, saponine, digitonine, différentes toxines (botriocéphale, tétanos), venin de cobra.

A. Lumière pense qu'il pourrait précipiter les composés hémolytiques qui, en devenant insolubles, deviendraient inactifs ; il croit aussi que le Cholestérol peut conférer au sérum une propriété antihémolytique nouvelle ou bien réagir directement sur l'hématie pour en augmenter la résistance propre (ce qui explique l'augmentation de la résistance des hématies dans les cas d'ictère par rétention où le taux de cholestérol peut s'élever jusqu'à 8 grammes pour 1.000).

Enfin les travaux d'Auguste Lumière ont montré que le cholestérol pourrait exercer une action contre les accidents de *choc*.

Après administration bienfaisante d'hyposulfite de magnésium, il a constaté une augmentation du cholestérol plasmatique pouvant être trois fois plus élevé qu'à l'état normal.

Enfin il joue un rôle dans l'*immunité* — il est abaissé au cours des infections graves et augmente au moment de la crise ou pendant la convalescence lorsque l'immunité s'établit ; il semblerait d'ailleurs que l'immunité aille toujours de pair avec des doses croissantes de cholestérol sanguin et qu'elle augmente quand il n'y a pas d'hypercholestérolémie.

Paraf et Lewi, étudiant récemment la constitution chimique de certains antigènes, écrivent « l'étude des fonctions antigéniques des lipides est intéressante quoiqu'il soit plus difficile d'y déceler des corps déterminants simples. Il est particulièrement important de connaître des propriétés immunologiques des différents stérols, cholestérol, hydrocholestérol, ergostérol

qui produisent tous des sérums actifs donnant une réaction de fixation du complément, mais pas de précipitation ».

On a cherché à préciser les rapports de la réaction de Wassermann et du métabolisme du cholestérol. Gougerot et Rabu ont montré les variations parallèles du Wassermann et de la cholestérolémie chez les hypercholestérolémiques : en l'absence de tout traitement spécifique, certains B. W. ont pu être négatifs après une réduction du taux du cholestérol sanguin, mais, au dire même de ces auteurs, ces cas restent l'exception.

III

LES STÉROLS DANS L'ORGANISME

Il est maintenant établi que le cholestérol est étroitement apparenté à l'acide cholalique, noyau spécifique des acides biliaires, ce qui conduit à supposer qu'ils en dérivent ; il présente en outre des rapports étroits de structure avec les hormones sexuelles, l'hormone cortico surrénale, la Vitamine D, et les aglycones des glucosides cardiotoniques (strophantidine, digitoxigénine) qui fournissent dans leurs produits de dégradation l'acide étiocholique produit d'oxydation de l'acide cholalique.

D'autre part, l'étude des divers produits cancérogènes, extraits des goudrons de houille, a montré que les deux carbures les plus antifs : le 1.2 benzopyrène et le 5.6 cyclopento 1.2 benzenthracène avaient des propriétés œstrogènes rappelant celles de la folliculine ; inversement la découverte d'un dérivé des acides biliaires, le méthylcholanthrène, carbure cancérogène d'activité nettement supérieure à celle des deux précédents, a achevé de montrer la filiation des différents stérols et permet d'envisager pour l'avenir une explication chimio-biologique de la genèse des cancers.

« Ainsi apparaîtrait entre toutes ces substances, cholestérol, acides biliaires, hormones sexuelles, Vitamine D, aglycones cardiotoniques, une étroite parentée qui était presque complètement inconnue il y a une dizaine d'années » (Minovici).

A. — CHOLESTEROL ET ACIDES BILIAIRES

Redtenbacher, il y a une soixantaine d'années, obtenait par oxydation du cholestérol, l'acide cholestérinique retrouvé par Tappeiner en partant de l'acide cholalique.

Il fallut attendre les travaux de Grigaut, Windauss et Wiedland pour pouvoir établir la filiation des acides biliaires à partir du cholestérol.

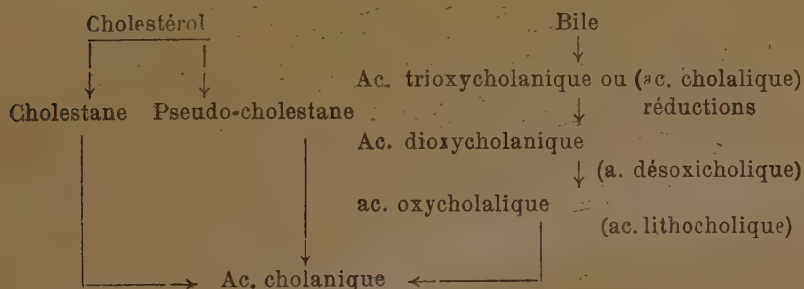
On peut, en partant du cholestérol, obtenir par réduction deux hydrocarbures isomères : le *cholestane* $C^{27} H^{48}$ et le *pseudo-cholestane*, ne différant entre eux que par la position de l'atome hydrogène relié au carbone en position 5. Ces deux hydrocarbures, privés de leur double liaison, oxydés par l'anhydride chromique, aboutissent à deux isomères : *acides cholaniques* ($C^{24} H^{40} O^2$) préparés par Windauss et que l'on peut considérer comme les traits d'union entre le cholestérol et les acides biliaires.

En effet, par réductions successives de l'acide cholalique ou acide cholique, acide biliaire existant à l'état de glyco ou taurocholate dans la bile humaine, les trois fonctions alcool secondaire disparaissent successivement, l'on obtient l'acide désoxycholique ou

acide dioxycholanique trouvé par Mylius dans la bile de bœuf, l'acide lithocholique ou *acide oxycholanique* retiré par Fischer d'un calcul biliaire et enfin l'*acide cholanique* (Windauss).

Les acides oxycholaniques et dioxycholaniques libres existent en très petite quantité seulement dans la bile humaine ; l'acide trioxycholanique n'y est point libre, mais à l'état conjugué à des monopectides ou à leurs dérivés tels que glycocolle-taurine.

L'acide cholanique peut donc être obtenu par réduction et oxydation du cholestérol ou par réductions successives des sels biliaires (cf. schéma), et si jusqu'ici on n'a pas encore réussi, par oxydations successives de l'acide cholanique, à parvenir à l'acide cholalique, il est néanmoins permis de penser qu'il constitue le produit intermédiaire ; car « ce que le chimiste ne peut faire dans son laboratoire, l'organisme vivant le fait beaucoup plus facilement, et puisqu'à partir du cholestérol, nous sommes arrivés aux mêmes dérivés de réduction, il y a présomption et presque certitude que les acides biliaires se forment à partir de cholestérol » (Cristol).



B. — LES HORMONES GENITALES

Les hormones génitales forment une famille homogène d'hydro-carbures possédant comme le cholestérol un squelette commun à 4 noyaux : le *cyclopenteno perhydrophénanthrène*, ce qui fait suggérer l'hypothèse qu'elles en dériveraient ; on a en effet réussi à en synthétiser quelques-unes à partir du cholestérol, mais cela implique-t-il une origine identique dans l'organisme ?

On décrit communément trois groupes d'hormones génitales :

1° *Les œstrogènes*, ainsi dénommés parce qu'injectés à des souris castrées, ils provoquent l'œstrus (autrefois le rut) ; ils comprennent la folliculine ou œstrone, l'œstradiol et l'œstriol.

2° *Les corps lutéiniques*, ainsi appelés parce qu'ils agissent comme les premiers produits extraits du corps jaune ; ce sont : la lutéine ou progestérone et le prégnandiol.

3° *Les corps androgènes* ou hormones sexuelles mâles comprenant l'androstérone et la testostérone.

Ajoutons à ces trois groupes, des corps retirés de l'écorce surrénale et se rapprochant chimiquement ou physiologiquement des hormones génitales : ce sont la *Corticostérone* et l'*Adéronostérone*.

1. — LES CORPS ANDROGÈNES

Nous connaissons actuellement plusieurs corps ayant les propriétés des hormones sexuelles mâles,

mais on réserve en réalité cette dénomination à l'Androstérone, à la Testostérone et à la Déhydroandrostérone ; l'Androsténédione et l'Androstanédione n'étant pas des hormones génitales mâles au sens strict du mot.

a) *L'Androstérone ou cis-Androstérone.*

C'est la première hormone mâle connue, extraite en 1931 par Butenandt et Tscherning ; elle a pour formule $C^{19} H^{30} O^2$; d'après Callow, l'urine humaine en contiendrait 2,6 à 2,9 milligrammes par litre ; il en faut 150 à 200 *y* pour obtenir le test de la crête du chapon.

Elle peut aussi être synthétisée à partir du cholestérol (Ruzicka et ses collaborateurs, 1934).

Le cholestérol hydrogéné en présence de noir de platine donne du dihydrocholestérol ou cholestanol qui est oxydé en cholestanone. Cette cholestanone, réduite par l'oxyde de platine en présence d'acide bromhydrique, donne l'Epidihydrocholestérol.

On bloque la fonction alcoolique par acétylation, la chaîne latérale en C^{17} est amputée par oxydation ménagée par l'acide chromique, on isole la fonction cétonique sous forme de sa semi carbazone dont, par hydrolyse, on obtient l'Androstérone.

b) *La Déhydroandrostérone ou Transdéhydroandrostérone.*

C'est la deuxième hormone mâle extraite de l'urine en 1934 par Butenandt et ses collaborateurs, elle a pour formule brute

On peut la synthétiser à partir du cholestérol (Ruzicka et Wettstein) ; du sitostérol (Oppenauer) et du stigmastérol (Butenandt, Hanisch et Kudzus).

La réduction de la cholestanone en présence de noir de platine seul, sans acide bromhydrique, donne du Transdihydrocholestérol (Dihydrocholestérol normal). L'oxydation chromique de ce dernier après acétylation bloquant la fonction alcoolique, produit de la Transandrostérone, qui permet d'arriver à la Transdéhydroandrostérone.

Ainsi que son nom l'indique, elle ne diffère de l'androstérone que par la perte de deux atomes d'hydrogène (double liaison en 5-6) ; d'autre part, tandis que l'androstérone dérive de l'épidihydrocholestérol, la déhydroandrostérone dérive du transdéhydrocholestérol, c'est donc exactement un dérivé de la transdéhydroandrostérone.

La cis androstérone a une activité spécifique chez le mâle, la transdéhydroandrostérone se comporte comme une hormone ambo-sexuelle (Penau et Van Stolk), mais avec une activité coq inférieure à celle de l'androstérone ; pour R. Callow, elle existerait au même taux dans l'urine de femme et d'homme.

L'Epidihydroandrostérone synthétisée par Ruzicka n'a pu être retrouvée dans l'urine d'homme normal.

Elle pourrait être, comme nous le verrons plus loin, considérée comme la substance mère de la $\Delta^{4,5}$ *Androsténédione* que l'on a pu obtenir de la Testostérone et extraire de l'urine d'homme atteint de tumeur des capsules surrénales.

Cette Androsténédione est intéressante parce qu'elle permet de relier la Testostérone et l'Androstérone ; l'oxydation chromique de la cis et trans testostérone permet de l'obtenir au même titre que l'oxydation de la déhydroandrostérone ; d'autre part, sa déméthylation conduirait à l'œstrone ou folliculine.

« Elle est trois fois plus active que la déhydroandrostérone et, bien qu'elle représente un homologue inférieur de la progestérone, elle ne possède pas l'action spécifique de l'hormone lutéinique » (Sivadjan).

c) *La Testostérone.*

En 1935, Laqueur, David, Dingemanse, Freud, annoncèrent qu'ils venaient d'extraire du testicule de taureau une hormone cristallisée, la testostérone de formule brute $C^{19} H^{28} O^2$. Peu de temps après, David montrait que son oxydation donnait un produit identique à l'Androsténédione que Ruzicka avait précédemment obtenue par oxydation appropriée de la déhydroandrostérone.

On arrivait ainsi à relier cette nouvelle hormone à la déhydroandrostérone ; il ne restait plus pour affirmer cette parenté qu'à obtenir cette testostérone synthétiquement, c'est ce que firent Ruzicka, Wettstein et Kœgi.

La testostérone est la plus énergique des hormones génitales mâle, à poids égal, elle est environ six fois plus active sur la crête du chapon que l'Androstérone, elle est surtout utilisée à l'état d'éthers d'activité plus considérable (acétate - propionate).

Elle aurait aussi à fortes doses une action sur les organes femelles, enfin elle aurait sur le développement des glandes sexuelles annexes un rôle des plus importants (Laqueur, Ruzicka et Wettstein).

« En définitive, trois hormones sexuelles mâles existent dans la nature : l'Androstérone, la Déhydroandrostérone dans les urines et la Testostérone dans le testicule, cette dernière beaucoup plus active que les autres et correspondant probablement au véritable principe élaboré par la glande germinative mâle » (Collin).

Cette dernière voit son activité quintuplée par l'addition d'une substance X extraite du testicule, substance non hormonale qui, avec la testostérone, formerait un éther-sel.

Signalons en outre que le testicule sécrète normalement une quantité de folliculine qui est éliminée par les urines à la dose maxima de 200 unités internationales par jour (Dingemanse et Laqueur, Gallagher).

La chimie des hormones génitales mâles est, on le voit, pleine d'intérêt, elle nous apprend que les diverses hormones mâles ont entre elles d'étroites relations chimiques, ce qui pose la question de leur provenance dans la nature ; le cholestérol pourrait être envisagé comme substance mère d'où dériveraient d'une manière simple ces hormones sexuelles.

2. — LES CORPS ŒSTROGÈNES

Nous préférons la dénomination « corps œstrogènes », à celle de « folliculines » que l'on a coutume de

donner ; car, il est des substances qui, tout en n'ayant rien de commun avec la folliculine au point de vue chimique (Dodds et Cook) manifestent cependant un pouvoir œstrogène presque égal à celui de la folliculine, telles que le parapropénylphénol étudié par Dodds.

a) *La folliculine ou œstrone*. — Le terme de folliculine, suggéré par Klein (1911) et adopté par Courrier en 1924, désignait l'hormone encore hypothétique des follicules ovariens ; ce terme a prévalu, quoique cette hormone n'ait été caractérisée chimiquement que dans l'urine des femelles des mammifères gravides, et point encore isolée à l'état de pureté à partir de l'ovaire.

Actuellement, elle est connue sous différents noms : en France, hormone folliculaire, œstrone, substance œstrogène, hystéauxine (Champy), proliférine sexuelle féminine ; en Allemagne, féminin, brunsthormon, cyclus hormon, prolifération hormon et progynon. Dans les pays anglo-saxons : œstrin, theelin (Doisy).

« Au point de vue physiologique, c'est un principe de nature hormonale capable de faire apparaître les phénomènes de la phase folliculaire et de l'œstrus ou rut chez la femelle impubère, chez la femelle sénile et chez la femelle adulte ovariectomisée » (Collin).

Cet œstrus peut être apprécié dans son intensité par une succession de prélèvements de mucus vaginal (Test d'Allen et Doisy, 1923), ce qui permet dans la

suite de mesurer avec une approximation suffisante la richesse en hormones d'une préparation quelconque.

En 1929, Zondeck et Aschheim découvraient le pouvoir œstrogène de l'urine des femmes enceintes.

L'année suivante, en utilisant le test d'Allen Doisy comme moyen de dosage, Doisy en Amérique, Bute-nandt en Allemagne, Laqueur en Hollande, parvenaient presque simultanément à isoler la substance œstrogène des urines de la gravidité connue actuellement sous le nom de folliculine ou œstrone.

En 1930, Marrian en Angleterre retirait de ces mêmes urines un corps qu'il nommait Hydrate de folliculine.

En mars 1931, Girard réussissait par une méthode personnelle à la préparer en cristaux en quantité pratiquement illimitée ; « ce qui permit d'entreprendre la première fabrication industrielle. Quelques mois plus tard, les établissements Roussel, en possession du premier kilogramme de folliculine qui ait été préparé dans le monde, introduisaient l'hormone cristallisée en thérapeutique humaine » (janvier 1932, Girard).

L'œstrone ou folliculine, de formule brute $C^{18} H^{22} O^2$, possède une structure tétracyclique étroitement apparentée au squelette si important du cyclopentenoperhydrophénanthrène auquel se rattache le cholestérol.

Considérons la formule du cholestérol, écrit Girard ; il n'est pas douteux que la folliculine dérive du cholestérol par amputation totale de la longue chaîne

latérale avec formation d'une fonction cétone au point d'attache de cette chaîne.

Ce premier stade de transformation aboutit à la déhydroandrostérone, corps à faible action d'hormone mâle qui fut trouvé dans l'urine d'homme et dont la parenté est très grande avec l'hormone testiculaire.

Les transformations ultérieures ont pour effet de déshydrogérer le premier noyau avec élimination d'un groupe méthyle et migration dans le noyau I de la double liaison du cholestérol.

Ainsi se trouve réalisée la transformation du premier cycle en cycle benzénique, l'oxhydrile alcoolique du cholestérol devenant l'oxhydrile phénolique de la folliculine.

L'organisme de la jument peut pousser bien plus loin la déshydrogénation du squelette : c'est ainsi que l'*équilénine* possède un système condensé naphtalénique, c'est du reste le seul dérivé naphtalénique découvert dans le règne animal ; l'*équiline* n'est autre qu'un terme intermédiaire dans cette transformation.

Quant au *corps de Marrian*, il diffère seulement de la folliculine par le remplacement de la fonction cétone par une fonction glycole.

Pour certains, la forme de transition entre le cholestérol et l'œstrone serait représenté par l'hormone synthétique *androsténédione*, car sa déméthylation conduit à l'œstrone.

b) *L'œstradiol* ou *dihydrofolliculine* ($C^{18} H^{24} O^2$) peut être obtenue en remplaçant la fonction cétone CO du 4^e anneau de l'œstrone par une fonction alcool secondaire CH OH (Schwenk et Hildebrandt).

Elle a été préparée par Girard, Sandulesco et Friedenson par hydrogénation ménagée de la folliculine.

Doisy l'a retirée en 1935 des ovaires de truie, montrant par là que c'est bien la véritable hormone folliculaire.

Elle est 5 à 7 fois plus active que l'œstrone et utilisée en thérapeutique, soit à l'état libre ou d'éther benzoïque : benzoate de dihydrofolliculine dont l'action prolongée permet de ne pratiquer que des injections rares et espacées.

c) *L'œstriol ou Hydrate de folliculine.* — Retirée, en 1930, de l'urine des femmes gravides, elle ne diffère de l'œstrone que par le remplacement de la fonction cétone du 4^e anneau par une fonction glycolle (2 fonctions alcooliques placées sur deux carbures voisins).

Elle est probablement identique à l'hormone placentaire de Collip et Brown, « ce qui apporterait un sérieux argument en faveur de l'origine placentaire des substances œstrogènes de la gravidité » (Girard) : elle a aussi été retirée des chatons femelles de saule (Skarzynski).

Elle peut être préparée à partir de la folliculine par l'intermédiaire de son dérivé dihydrogéné ; elle possède l'avantage d'être 6 fois plus efficace que la folliculine lorsqu'elle est administrée par voie buccale (Girard, Sandulesco, Friedenson).

Enfin, parmi les corps œstrogènes du groupe des stérols, nous pourrions citer : l'ergostérol, le néoergostérol, la Vitamine D (calciférol) qui, à fortes doses (100 milligrammes) possèdent l'effet œstral (Dodds et

Cook) ; par contre, le cholestérol, l'isocholestérol, le chrysène, le lumistérol sont inactifs.

3. — LES CORPS LUTÉINIQUES

Ce groupe d'hormones, qui ont pour fonction la fixation de l'œuf fécondé sur la muqueuse utérine et la production de la « dentelle utérine » après administration d'œstrone, est représenté par la progestérone, encore appelée hormone lutéinique, lutéostéron, progestine.

a) Le nom de *progestérone* est le seul à retenir, car « il a le mérite de rappeler à la fois sa fonction physiologique principale et sa nature chimique de composé cétonique dérivé des stérols » (Girard).

En 1929, Corner et Allen préparaient à partir du corps jaune, des extraits qui, administrés consécutivement à la folliculine, déterminaient chez la lapine, l'apparition de la dentelle utérine. Les corps de Allen, Fels et Slotta, de Fevold et Hisaw, préparés ensuite, n'étaient encore en réalité que des mélanges.

En mars 1934, Butenandt annonça qu'il venait d'isoler, à l'état très pur, l'hormone du corps jaune.

C'est une dicétone non saturée de formule $C^{21} H^{30} O^2$ qui possède intact le squelette tétracyclique du cholestérol dont elle dérive : la fonction alcool du stérol est oxydée en fonction cétone, et la chaîne latérale est coupée au niveau de sa première ramification avec formation d'une fonction cétone au lieu même de la coupure.

Elle est très voisine de la Testostérone du testicule.

Actuellement on l'extrait du corps jaune de truie qui fournit 30 à 40 milligrammes de progestine (Butenandt-Fels), soit 1 unité d'activité pour 25 à 35 gr. de tissu lutéinique.

On a pensé à la synthétiser à partir de 2 stérols : du cholestérol (Girard), (Fujii et Matsukawd) ; du stigmastérol (Butenandt), stérol isolé par Windauss et Hauth de la fève de Calabar, sa chaîne latérale analogue à celle du cholestérol porte une double liaison qui permet au chimiste de la sectionner facilement.

On pense actuellement que cette progestérone s'éliminerait dans les urines sous forme de *Prégnandiol*, car on peut par un processus synthétique inverse, passer du prégnandiol à la progestérone dont il ne diffère que par la substitution dans la chaîne latérale d'une fonction alcool CH OH à la fonction cétone CO .

Ce corps avait été isolé dès 1930 par Marrian et Butenandt dans l'urine des femmes enceintes ; l'on a remarqué depuis que son élimination urinaire, de 2 à 5 milligrammes par jour, ne se produit que dans la deuxième phase du cycle menstruel, pendant la période d'activité du corps jaune, ce qui semblerait confirmer sa filiation avec la progestérone comme l'a démontré Butenandt.

Nous retrouvons ainsi chez toutes les hormones sexuelles *le même squelette fondamental*, celui des stérols ; c'est ce qui fait suggérer l'hypothèse de leur provenance dans la nature.

« Le cholestérol surtout pourrait être envisagé

comme substance mère, dont dériveraient d'une manière simple toutes les hormones sexuelles » (voir tableau).

Tout près du cholestérol se situent, au point de vue chimique, les composés du groupe de la progestérone ; ceux-ci n'ont pas encore été préparés au laboratoire par oxydation directe d'un stérol.

Les échelons de la transformation présumés dans les séries du prégénane et de l'androstane sont très analogues.

La première étape pourrait être la dégradation totale ou partielle de la chaîne latérale aboutissant à la formation de cétones non saturées : prégénolone et déhydroandrostérone.

La deuxième étape pourrait être l'oxydation du groupe oxhydrile en position 3 en un groupe cétonique.

Notons que les hormones de la série de l'œstrone dérivent schématiquement de la série de l'androstérone par perte du méthane.

Ainsi par exemple l'hormone ovarienne, l'œstradiol peut être déduite de l'hormone testiculaire, le testostérone.

Le dérivé le plus complètement déhydrogéné de deuxième série des hormones sexuelles qui ait été trouvé à ce jour, l'équilénine, peut être considéré comme une œstrone déshydrogénée.

La question de savoir si la nature en réalité opère les transformations de la façon envisagée n'a pas trouvé de réponse jusqu'à ce jour et reste un problème de l'avenir » (Ruzicka).

Champy pense qu'une notable partie du cholestérol représente dans l'organisme la réserve de base aux dépens desquels les hormones se fabriquent, car l'hypocholestérolémie de l'animal s'accompagne d'une diminution des réactions hormonales décelables ; c'est aussi ce qui expliquerait pourquoi le taux du cholestérol augmenterait avec l'âge, la production restant la même sa consommation diminuerait.

D'ailleurs, le cytoplasme des cellules est capable de réaliser ces transformations du cholestérol en hormones, surtout celui des cellules jeunes, et il conclut en disant : « La transformation dans l'organisme du cholestérol en hormones est certaine si elle est encore mal connue ».

C. — HORMONES SURRÉNALES

Il existe dans l'organisme d'autres hormones très apparentées aux hormones sexuelles au point de vue activité physiologique et constitution chimique ; ce sont les hormones de la glande cortico-surrénale.

L'Adrénaline a paru longtemps être le corps le plus important secrété par la surrénale et pourtant elle est incapable d'assurer la survie des animaux décapsulés, de même que les produits retirés de la corticale : cholestérol, choline, acide ascorbique, glutathion.

En 1930, Zwingle et Pfiffer parvinrent à extraire de la cortico-surrénale un extrait permettant, même par voie buccale, de maintenir en vie les animaux décapsulés, tant que durait l'administration de ces produits, ce fut l'origine des *Cortines*.

Ultérieurement, Reichsten, Kendall, Wintersteiner réussissaient à en isoler plus de 20 substances cristallisées pures.

L'activité sexuelle de ces substances et le fait qu'elles précipitaient par la digitonoside, firent soupçonner leur nature stérolique ; de fait, parmi les produits de réduction, on a pu obtenir une proportion importante d'un carbure cyclique déjà connu : l'Androstane, corps que l'on peut obtenir à partir de l'Androstérone ; certains auteurs rattachent le noyau fondamental de ces corps à l'Alloprégnane isomère stéréochimique du prégnane.

1. — La première hormone corticale (substance H. Reichstein) fut obtenue en 1935 par Kendall sous forme cristallisée ($C^{21} H^{30} O^4$) ; sa synthèse a pu récemment être réalisée ; on lui donna le nom de cortine ou mieux *corticostérone* ; cette dernière dénomination ayant l'avantage de rappeler son origine et sa structure stérolique.

Ce produit, administré à doses convenables, permet la survie de l'animal décapsulé (entre 0 milligrammes 06 et 0,18 par kilo).

A fortes doses, on voit apparaître de l'hypercholestérolémie, de l'hyperglycémie, des modifications de la thiémie ; elle réglerait le métabolisme des glucides, du soufre et interviendrait dans l'élimination du chlorure de sodium.

2. — La *désoxycorticostérone*, $C^{20} H^{30} O^5$ (substance Q de Reichstein) a d'abord été synthétisée par Reichstein et Steiger, et isolée ensuite du cortex.

On peut l'obtenir à partir de l'acide Δ^3 oxyétiocholannique, produit de dégradation chimique du cholestérol ou du stigmastérol. Elle ne diffère de la corticostérone que par l'absence d'un oxhydre OH en 11 ; elle est beaucoup plus active qu'elle, elle est apparentée à la progestérone qui n'en diffère que par le remplacement de CH^3OH en 21 par CH^3 .

3. — Il existe enfin une autre hormone surrénale importante, isolée par Reichstein (substance G), c'est l'*Adrénostérone* de formule brute $\text{C}^{19} \text{H}^{24} \text{O}^3$ que l'on a aussi extraite du testicule.

Totalement inactive en tant qu'hormone surrénale, elle est plus active que l'Androstérone sur la crête du chapon à une dose cinq fois moindre ; de même, la désoxycorticostérone possède une activité sexuelle marquée chez la femelle ; elle provoque l'ovulation et la formation du corps jaune chez la rate impubère, et la dose de 6 milligrammes permet d'obtenir le test de la dentelle. Inversement, l'administration naturelle (gestation) ou de remplacement de la progestérone permet de maintenir en vie les animaux surrénalectomisés.

Ces faits démontrent amplement les relations qui existent entre les hormones corticales, les hormones génitales. Y a-t-il filiation entre elles ? c'est possible, quoique la réalité de telles transformations n'ait pas encore été démontrée ; néanmoins cela permet d'expliquer certains faits cliniques tels que les symptômes de virilisme ou d'hirsutisme au cours des tumeurs cortico-surrénales, coïncidant avec l'apparition dans

les urines de substances voisines des hormones génitales.

« On admet généralement que les hormones cortico-surrénales et les hormones dérivant du noyau stéroïdique prennent naissance dans l'organisme par dégradation oxydative du cholestérol ; selon Reichstein, elles constitueraient plutôt des étapes dans la synthèse de ce corps ».

D. — VITAMINE D

L'étude de la vitamine D est intéressante pour nous à double point de vue, puisqu'elle rentre dans le groupe des stérols et que dans l'organisme humain elle se formerait dans la peau.

Dès 1912, Raczinski remarquait que les rachitiques sont des carencés en soleil ; en 1919, Huldchinski montrait que les rayons ultra-violets guérissent les rachitiques, ce qui conduisit Hess et Steenbeck à l'hypothèse que dans la peau il devait y avoir une substance (provitamine) qui, sous l'influence des rayons ultra-violets, se transformait en vitamine.

Puis Zucker, Pappenheimer et Barnett montrent que la vitamine antirachitique est contenue dans l'huile de foie de morue ; ce serait un produit se rapprochant du cholestérol ou d'un de ces dérivés.

Dès 1925, on s'aperçoit qu'il suffit d'irradier du cholestérol commercial pour lui conférer des propriétés antirachitiques ; mais plus on le purifie, moins il devient actif ; ses propriétés antirachitiques doivent

donc tenir à une impureté (Rosenheim, Webster). Windauss et Hess, Rosenheim et Webster montrent alors que l'impureté en question est un stérol végétal : l'*Ergostérol* (isolé quelques années auparavant de l'ergot de seigle par le chimiste français Ch. Tanret).

L'ergostérol serait donc une provitamine devenant vitamine après irradiation ultra-violette.

En 1930, Windauss, en irradiant longtemps l'ergostérol, obtient une substance cristallisée, les *Suprastérols* sans activité physiologique ; par contre, l'année suivante, il isole en même temps que Bourdillon et Askew un nouveau corps cristallisé, la *Vitamine D 2* qu'ils appellent *calciférol* pour rappeler sa propriété de fixer le calcium *in vivo*.

Mais à l'emploi, on constate que cette Vitamine D2 synthétique est, vis-à-vis des poussins, bien moins active que l'extrait d'huile naturelle et que le cholestérol irradié.

En 1936, Windauss fait connaître qu'après déshydratation du cholestérol en déhydro 7.8 cholestérol il a obtenu un corps qui, soumis à l'action des rayons ultra-violets, se transforme en une substance nouvelle douée de hautes propriétés antirachitiques.

La même année, Brockmann retire de l'huile de thon et de flétan, la Vitamine D naturelle (dénommée alors *Vitamine D3*) identique au produit isolé par Windauss.

La véritable Vitamine D deviendrait donc, non pas de l'ergostérol, mais du cholestérol.

L'étude approfondie de l'irradiation de l'ergostérol

a montré qu'avant d'obtenir la Vitamine D₂ ou calciférol, l'on obtenait une série d'isomères, les uns dépourvus de toute activité antirachitique, les autres toxiques.

Ci-joint le tableau de Windauss et Luttringhauss :

Ergostérol	sans action antirachitique	non toxique
↓		
Lumistérol	sans action antirachitique	non toxique
↓		
Tachystérol	sans action antirachitique	toxique
↓		
Vitamin D ₂ (calciférol)	antirachitique	Dose thérapeutique = 1/3000 D toxique
↓		
Suprastérol I	↓	Suprastérol II
	↓	
Toxistérol (produit 248)	Tous 3 sans action antirachitique	(248 toxique)

L'importance de cette Vitamine D montre l'intérêt que présente l'étude des stérols ; comme ce sont des corps très répandus dans la nature, on conçoit facilement que cette Vitamine peut être synthétisée par les végétaux et les plantes empruntant les rayons ultra-violetts ou rayonnement solaire.

E. — LES CARBURES CANCÉRIGÈNES

L'on rattache à l'étude des stérols une autre série de corps que les progrès récents de la chimie ont relié aux hormones génitales et aux acides biliaires : ce sont les *carbures cancérigènes*.

Il serait intéressant de montrer comment de l'observation des cancers professionnels (chez les ramoneurs par exemple), on en vint à soupçonner le rôle cancérigène des extraits de goudron de houille, mais ce serait dépasser le sujet de ce travail.

Rappelons toutefois que parmi les premiers extraits de goudron expérimentés, seul le *chrysène* se montrait cancérigène, mais au bout de 2 ans de traitement ; nous avons vu précédemment comment on pouvait obtenir ce corps par déshydrogénation du cholestérol.

Se basant sur le spectre de fluorescence des produits isolés de la distillation des goudrons de houille, on en vint à trouver des corps nettement cancérigènes : seuls les carbures à 5 cycles se montraient actifs (le 1-2-5-6 dibenzanthracène et 1-2 benzopyrène sont les plus actifs).

Il fallut les découvertes de Windauss, Wiedland et Diels montrant la formule de constitution du cholestérol et des acides biliaires pour montrer la relation qui pouvait s'établir entre le cancer du goudron et le cancer apparu spontanément chez des hommes ou des animaux dont l'organisme ne fabrique pas de carbures cancérigènes.

« Cook et ses collaborateurs imaginèrent aussitôt de cycliser la chaîne latérale des acides biliaires en créant ainsi un noyau benzanthracique dont ils avaient établi les propriétés cancérigènes.

« Une telle cyclisation est facile à effectuer à partir du déhydrononcholène, dérivant lui-même des acides biliaires humains : acide cholique et acide désoxycholique.

« Ainsi fut obtenue simultanément par Cook et par Wiedland et Dane un hydrocarbure à noyau 1-2 benzanthracénique substitué en 6 et avec un noyau cyclopentanique en 5-10 : c'est le *méthylcholanthrène* ($C^{21}H^{16}$). » (Ch. Oberling et Ch. Sannié).

« C'est un noyau polycyclique : quatre cycles hexagonaux aromatiques et un cycle pentagonal. Il présente une double structure 1-2 benzanthracénique à quatre noyaux benzéniques, squelette des carbures cancérigènes ; structure phénanthrénique à trois noyaux benzéniques, squelette des stérols, des acides biliaires et des carbures cancérigènes.

Le méthylcholanthrène provoque l'épithélioma de la peau par application locale (Cook, Veluz), le sarcome par injections intrapéritonéales (Cook), par injections intratrachéales (D. Valade), par injections sous-cutanées (Oberling et Guérin) (Collin).

Il s'est révélé comme le plus actif de tous les carbures cancérigènes connus.

Le *cholanthrène* ou 5-10 diméthylène 1-2 benzanthracène, quoique très cancérigène, est moins actif que le précédent.

La structure phénanthénique à 3 noyaux benzéniques, squelette des stérols, est aussi celle de certains carbures cancérigènes.

Le *chrysène* ou 1-2 benzophénanthrène, que l'on a pu obtenir par dégradation du cholestérol, est un faible cancérigène qui ne donne de résultats qu'après deux mois de traitements.

Le 3-4 *benzophénanthrène* dérivé 4-5, substitué du chrysène synthétisé par Hewette, provoque chez la souris des tumeurs après un an de traitement ; son dérivé méthylé en position 2 est beaucoup plus actif.

Le 1-2 *cyclopentenophénanthrène*, légèrement plus actif par voie sous-cutanée, est inactif par application sur la peau.

Le 3-4 benzopyrène, « l'un des carbures les plus actifs du goudron de houille, peut être considéré comme un dérivé 1'-9 substitué du 1-2 benzanthracène ou comme un dérivé 4-5 substitué du chrysène, donc d'un benzophénanthrène. » (Sannié).

On peut dès lors se demander si le noyau du phénanthrène peut être aussi le support d'une activité cancérigène aussi forte que celle du benzanthracène, recherche intéressante puisqu'on rattache au noyau du phénanthrène les stérols, les hormones sexuelles, la Vitamine D, les glucosides cardio-toniques, certains alcaloïdes, tels ceux du groupe de la morphine.

Les réactions chimiques permettent de passer des stérols aux hormones sexuelles, comprennent en particulier la déshydrogénation hydroaromatique des stérols.

Or les substances cancérigènes connues comportent des systèmes annulaires à noyaux benzéniques, donc fortement déshydrogénés ; Cook a donc été amené à penser que l'organisme animal, par une déviation du métabolisme normal, pouvait parfois pousser plus loin la déshydrogénation du cycle des stérols pour aboutir à la production de molécules cancérigènes ; c'est ainsi que pourrait s'expliquer la genèse des tumeurs malignes spontanées.

A cause de la parenté chimique qui existe entre les corps œstrogènes et les corps cancérigènes, certains auteurs ont cherché à élucider quelle pouvait être *l'influence des hormones œstrogènes en tant que facteurs chimiques cancérigènes naturels.*

On a constaté que certains carbures cancérigènes, tels que le 3-4 benzopyrène, peuvent être en même temps cancérigènes et œstrogènes, fait qui n'a rien de surprenant si l'on songe à la ressemblance entre la prolifération cellulaire qui caractérise l'œstrus et les premières étapes de la croissance tumorale.

Mais il n'y a aucun parallélisme entre les deux propriétés qui se manifestent pour des doses différentes.

On a aussi remarqué que les hormones œstrogènes apparaissent comme favorisant l'apparition du cancer spontané chez la souris.

Lacassagne a pu, en expérimentant sur des souches de souris mâles ou femelles héréditairement réfractaires au cancer spontané, provoquer, par des injections de folliculine ou d'autres hormones œstrogènes (équiline, équiléine) pendant un temps suffisamment prolongé, des adénocarcinomes de la mamelle. Mais les quantités d'hormones mises en jeu dans ces expériences sont hors de proportion avec celles utilisées en clinique ; il faudrait injecter à la femme des doses formidables pendant plusieurs années pour que le rapprochement puisse être démonstratif et les effets comparables (Guy Laroche).

« Dans l'état actuel des choses, écrit Lacassagne, le pouvoir cancérigène de la folliculine n'est pas démontré ».

Il semblerait que la testostérone ait une action inhibitrice du cancer provoqué par action locale du benzopyrène, à rapprocher de l'action résolutive de la lutéine sur l'état préépithéliomateux causé par injections de folliculine chez le lapin.

Avec Lacassagne, nous concluerons : « Ce serait une erreur de considérer une hormone (substance naturellement élaborée par l'organisme) comme un agent dangereux et d'en priver les malades pour lesquelles elle est un agent médicamenteux usuel, à condition qu'elle soit correctement administrée ».

Néanmoins, avant d'entreprendre un traitement par la folliculine, nous nous efforcerons de dépister tout stigmate d'état précancéreux, nous éviterons de traiter par les œstrogènes les castrées pour néoplasie utérine, et suivant les conseils de Guy Laroche, nous croyons devoir recommander de faire suivre les doses de dihydrofolliculine dépassant 1 milligramme par mois, d'une injection ou deux de lutéine qui complète le cycle hormonal et régularise l'action de la folliculine.

AUTRES STÉROLS

La stigmastérine, isolée du grain de soja, a des propriétés presque identiques à l'œstrone.

La thélékinine, extraite du sureau, de la pomme de terre, a aussi des propriétés œstrogènes.

La digitoxigénine, tirée de la digitale, peut donner du digitaxanol diacide, qui par déshydroxydation donne un diacide non alcoolique, lequel en se décarboxylant produit l'acide etiocholanique, et nous re-tombons dans le cycle du cholestérol.

L'apomorphine peut conduire au morphol qui n'est autre que le dioxyphénanthrène, lequel par déshydroxylation donne du phénanthrène.

Il est d'autre part curieux de relier entre elles les trois Vitamines A-D-C.

Un dérivé de la morphine donne l'apomorphine et la narcotine qui peut se transformer en *Vitamine C*.

La soudure de 6 molécules isoprène conduirait à la formation du squalène qui pourrait donner l'ergostérol et donc la *Vitamine D*.

La condensation de 8 molécules d'isoprène donne le lycopène qui par double cyclisation des extrémités de sa chaîne peut donner le B carotène ou *Provitamine A*.

La bufotoxine enfin, venin cutané du crapaud, se dédouble en un peptide et un autre corps, la bufagine qui peut donner de l'acide cholénique et finalement de l'acide cholanique.

IV

LES STÉROLS ET LA PEAU

GÉNÉRALITÉS

Les stérols dont le prototype est le cholestérol d'où dérivent, par filiation chimique, sinon métabolique ou physiologique, déchets humoraux, hormones sexuelles, vitamine D, substances cancérigènes, etc..., ont un rôle prépondérant, non seulement dans le mésoderme, mais encore au niveau du tégument, dont ils alimentent, du moins en partie, les sécrétions et les excréctions, régissant l'immunité et divers microbismes saprophytiques ou pathogènes, tout comme ils sont à l'origine de certaines réactions ou dégénérescences cutanées au nombre desquelles, sans doute, le psoriasis et le cancer.

STEROLS ET PEAU NORMALE

La peau peut être envisagée comme un des principaux centres métaboliques des stérols ; en effet, puisant au niveau du derme le cholestérol de la circula-

tion sanguine, elle l'élimine à l'extérieur sous forme de sébum ou l'accumule dans certaines cellules de l'épiderme.

A. — LA PEAU ET LE SÉBUM

Les travaux de Schmidt et Prueck ont montré le rôle important de la peau dans l'élimination du cholestérol.

Sécrétion normale des glandes sébacées, le sébum est un mélange d'acide gras, de cholestérol, d'oxycholestérol et peut-être de savons, très peu d'éther, de la glycérine.

A l'opposé de la graisse épidermique, nous disent Unna et Golodetz, la graisse de la glande sébacée, si l'on en juge par la graisse des comédons, serait très riche en cholestérol, très pauvre en cholestérol libre et totalement privée d'éthers de cholestérol ; les examens à la lumière polarisée ne confirment pas cette impression de pauvreté des graisses sébacées en cholestérol.

Quoiqu'il en soit, le cholestérol puisé dans le sang par les cellules sébacées, y subit là des modifications encore inconnues, il rentre dans la composition du liquide sébacé, liquide qui, éliminé au dehors, contribue à rendre la peau imperméable à l'eau et à conserver aux poils et aux cheveux leur souplesse. Cette sécrétion sébacée est un phénomène normal, elle s'exagère parfois pour constituer la *séborrhée physiologique*.

Quoique se produisant surtout au moment de la pu-

berté, elle peut être observée chez le nouveau-né ou tout au début de sa vie.

« Le lobe du nez est fréquemment piqueté de grains jaunes et grasseux (miliaire sébacé), auxquels se joignent parfois de véritables petites papulettes acnéiques. Dans certains cas, le plan postérieur du corps (épaules, gouttière vertébrale, région lombaire, la nuque, les oreilles, les plis axillaires et inguinaux, sont recouverts d'un enduit grasseux, du vernis caseosa en petite partie constitué par du sébum » (Jacquet).

Cette sécrétion sébacée tombe ensuite en léthargie pour reprendre abondamment au moment de l'entrée en activité des hormones sexuelles ; nous verrons ultérieurement comment on peut concevoir les rapports de la séborrhée avec les stéroïdes sexuels.

B. — LES STÉROÏDES DE LA PEAU NORMALE

1. *Cholestérol dans la peau.*

Cette question qui ressortit à l'histochimie et à l'histologie normale, est encore de nos jours mal connue, surtout pour ce qui a trait à la détermination pondérale des stéroïdes de la peau, tant sont variables les résultats suivant les auteurs.

Liebrich, Unna et Golodetz reconnurent les premiers la présence du cholestérol dans la peau et les annexes, ils trouvèrent en effet que les lipides de la couche externe de la peau contiennent 16,5 % de stéroïdes.

En 1913, Mayer et Schaeffer, étudiant l'équilibre chimique des constituants de la matière vivante, établirent que le cholestérol et les acides gras entrent normalement dans la composition de nos tissus, donc de la peau ; il existe entre eux un rapport bien défini : *coefficient lipocytiqne*. Ce coefficient, qui a une valeur constante pour chaque tissu, varie parallèlement à leur richesse en eau et à leur pouvoir d'inhibition. En d'autres termes, le cholestérol règle la perméabilité de la cellule à l'eau, d'où le nom de « portier de la cellule » qu'on lui donne.

J. Weill, appliquant les recherches de Hayer et Schaffer à l'étude de la peau, constate une constance dans la teneur en cholestérol de la peau selon l'espèce animale envisagée (taux plus élevé chez les animaux à sang froid qu'à sang chaud).

En 1926, Eckstein et Udo Wile, analysant des échantillons de peau prélevés, les uns à la plante des pieds de cadavres à peau saine, les autres dans l'épithélium desquamé de sujets ayant des dermatoses variées, trouvent que le cholestérol est un constituant prédominant des lipides de la peau humaine ; pour 6 à 8 gr. de lipides totaux, ils trouvent de 1 gr. 20 à 1 gr. 70 de cholestérol total, soit un pourcentage de 17 à 22 % par rapport aux lipides totaux, et le cholestérol existe à l'état libre dans 90 % de la totalité des stérols.

Les lipides du tissu cellulaire sous-cutané diffèrent de la peau, car ils ne renferment que 0,25 de cholestérol (Eckstein et Udo Wile, Channon et Harrison).

Lemelande, Girardin et Mme Spach, au cours d'une

étude sur les différentes méthodes d'extraction et de dosage du cholestérol dans les tissus, se sont arrêtés à une technique qui semble donner de bons résultats (la méthode est exposée entièrement dans les comptes rendus de la Société de Biologie, 1926, t. VIII, p. 813).

Le principe général de toutes ces méthodes pondérales est le suivant : on débarrasse la peau de son hypoderme, on l'épuise par différents solvants qui s'emparent des lipoïdes cutanés ; il suffit alors de doser la quantité de cholestérol extrait par les méthodes chimiques habituelles ; ce sont des dosages très délicats, ce qui explique leur peu de fréquence et les résultats parfois si dissemblables des auteurs.

On admet néanmoins que les dosages de peau normale montrent des taux moyens oscillants autour de 1 gr. 50 pour des échantillons prélevés sur des sujets à peau blanche et dans les régions protégées du soleil (Roffo), des différences notables se produisant en effet entre la peau du visage et la peau de l'abdomen.

Malgré leur variabilité, les méthodes pondérales déterminant le taux du cholestérol cutané par rapport aux lipides totaux, restent supérieures aux *méthodes colorimétriques* qui ne révèlent que les lipoïdes figurés (lipoïdes inclus dans la cellule et visibles), tandis que les premières donnent les lipides totaux : lipoïdes figurés et lipoïdes masqués, liés aux substances protéiques non décelables par les techniques histologiques (Roussy).

2. Histochimie de la peau.

De toutes les techniques histologiques proposées pour la détection du cholestérol, nous n'en retiendrons que trois :

Coloration au Scharlach : colore les graisses neutres en rouge vif ; les éthers du cholestérol et les mélanges d'éther du cholestérol avec les graisses neutres ou les acides gras en rouge orangé plus pâle.

La méthode de Schlutz colore le cholestérol en gris bleuté.

La méthode de Windauss à la digitonine permettant de diagnostiquer la présence des éthers du cholestérol en ayant recours au microscope polarisateur qui montre dans ce cas le phénomène de double réfraction.

Au moyen de ces différents réactifs spécifiques, on est arrivé à mettre en évidence *le cholestérol dans presque toutes les couches de l'épiderme.*

Au niveau de l'épiderme, il est surtout décelable sous forme de granulations graisseuses dans la couche des cellules de Malpighi, et sous forme d'amas graisseux dans les cellules de la couche cornée ; il paraît aussi exister dans les assises précornées ; la graisse épidermique est d'ailleurs riche en cholestérol.

Au niveau du derme, il n'existe normalement pas ; mais si, comme nous l'avons vu précédemment, « le système réticulo-endothélial fournit un agent indispensable à la production du cholestérol » (Abelous, Argaud et Soula), il nous paraît logique d'esquisser la constitution du derme, qui par son « *système tro-*

phomélanique de Borrel-Masson, ne serait qu'une différenciation spéciale du système réticulo-endothélial » (Cailliau) ; ces rudiments histologiques sont d'ailleurs indispensables pour bien comprendre la question des xanthome et xanthelasma exposée dans les pages suivantes.

Dans la zone limite superficielle (corps papillaire) et dans le tissu lâche périvasculaire, périneural et périglandulaire, le derme garde partiellement la structure réticulé du mésenchyme originel. « En ces zones les fibrilles réticulaires de précollagène argentophile forment un réseau de cellules fixes anastomosées et insérées sur la basale épidermique, les parois vasculaires, les vitrées glandulaires ; et l'argentaffinité permet de distinguer ce réseau de feutrage de fibres élastiques très grêles et très abondantes qui occupent cette région. Des fibroblastes, des chromatophores conjonctifs, des plasmazellen, des matzellen, des éosinophiles plus rares peuplent le corps papillaire.

Sous le corps papillaire, le derme proprement dit, est constitué de faisceaux collagènes denses, composés de fibrilles et mélangés à un réseau de fibres et de lamelles élastiques riche et continu avec celui du corps papillaire et de l'hypoderme. Des fibroblastes allongés et rameux aplatis, individualisés, sont plaqués contre les faisceaux collagènes ; fuseaux et cellules sont unis par la substance fondamentale collagène où circulent les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

On trouve enfin des cellules sanguines désignées par Kyono sous le nom d'*histiocytes*, par Ranvier sous le

nom de clasmatocytes, par Dominici sous le nom de cellules interstitielles, par Marchand sous le nom de cellules adventicielles puisqu'entrevues dans l'adventice des vaisseaux.

Reliquats du mésenchyme embryonnaire, leur forme est irrégulière à cause des prolongements cytoplasmiques qui les encerclent et leur amiboïsme ; leur noyau est arrondi ou allongé parfois reniforme, leur cytoplasme est pourvu d'un chondriome granuleux riche de vacuoles de graisses, de granulations, parfois de pigment mélanique. Les uns sont fixés par leurs prolongements, d'autres sont pourvus d'une membrane ondulante.

Mobilisables dans les processus irritatifs, ils évoluent en macrophages et sont doués d'un grand pouvoir pexique (Cailliau) ; nous verrons comment en s'infiltrant de cholestérol ils peuvent donner lieu à différentes affections dermatologiques.

LES STÉROLS ET LA PEAU PATHOLOGIQUE

A. — XANTHOME — XANTHELASMA

CLASSIFICATION

Nous avons vu que les histiocytes du derme sont des cellules jeunes, douées d'un grand potentiel, ce sont les cellules « totipotentes » d'Oberling ; sous l'influence de certains facteurs, elles peuvent se métaplasier, s'infiltrer de cholestérol et donner lieu à toute une série d'affections dont on commence maintenant à saisir la filiation.

Pour Rabello Junior, à l'extrémité inférieure de l'échelle de ces affections, on trouve : 1° *la tumeur histiocyttaire* pure et simple, c'est l'histiocyte à l'état de crudité dépourvu de ses caractères biologiques ;

2° Au-dessus, *c'est l'histiocytome complet* : c'est l'histiocyte évolué capable de phagocyter des substances grasses ;

3° Puis *l'histiocyte xanthelasmisé* : métaplasie du tissu histiocyttaire correspondant à une exagération de son activité péxique sur les matières grasses ; des cel-

lues xanthomateuses se constitueraient avec leur protoplasme spumeux caractéristique ;

4° *Au-dessus le Xanthome* : tumeur histiocyttaire faite de cellules xanthomateuses à l'état de pureté et en général accompagnées de perturbations intenses du métabolisme des lipides ; -

5° Puis le *fibrome en pastille*, ou mieux « fibrocytome », caractérisé par un fibroblaste ou fibrocyte ; c'est un histiocyte évolué dans le sens de l'hyperproduction de collagène et sans activité pexique.

Sezary proposant récemment une nouvelle classification des réticulo-endothélioses, les divise en trois groupes : réticuloses de surcharge, réticuloses hyperplasiques, réticuloses métaplasiques.

Le xanthome, le xanthelasma rentreraient dès lors dans la catégorie des réticuloses de surcharges ; tandis que l'histiocytome serait à classer parmi les réticuloses hyperplasiques.

1. — XANTHOME — XANTHELASMA

En 1869, Smith créait le terme de Xanthome pour rappeler l'une des caractéristiques de l'affection qu'il venait d'observer.

En réalité cette affection avait été décrite 34 ans auparavant par un histologiste français, Rayer, sous le nom de « plaques jaunes folliculeuses développées sur la paupière » et baptisée *Xanthelasma* par Erasmus Wilson en 1863.

Bazin, Hutchinson signalaient les premiers l'asso-

ciation de l'ictère au Xanthelasma disséminé, tandis qu'Addison et Gull, Bristawe, Hillairet, Malcom-Morris constataient la fréquence du diabète chez les sujets porteurs de xanthelasma généralisé.

Torök, en 1863, réunissait 30 cas de xanthome juvénile, dont 7 présentaient des tumeurs tendineuses xanthomateuses. Pye Smith, Chambard, Moxon faisaient connaître les localisations muqueuses et viscérales du xanthome.

On distingue actuellement le Xanthelasma du Xanthome.

La première affection est caractérisée par des éléments de couleur jaune chamois, ayant tantôt l'aspect de papules plus ou moins saillantes, tantôt celui de plaques planes, éléments toujours multiples dus à un dépôt de cholestérol dans les cellules conjonctives, les histiocytes du derme ; le *xanthome*, au contraire, est une tumeur presque toujours unique, dure, constituée par une hyperplasie tumorale des histiocytes qui se chargent secondairement d'éthers de cholestérol (Watrin).

Ces deux affections dermatologiques, de morphologie différente, sont toutefois reliées par un élément commun, la cellule Xanthomateuse, à laquelle nous pourrions ajouter un trouble du métabolisme du cholestérol.

a) « *La cellule xanthomateuse*, élément constant, représenté dans toutes les lésions xanthomateuses, est caractérisée à l'état frais par son protoplasme bourré de gouttelettes réfringentes considérées comme étant

de la graisse ; ayant passé par les réactifs d'inclusion dissolvants des graisses, son protoplasme apparaît sous forme d'un réseau aréolaire extrêmement fin. De grandeur très variable, elle est pourvue d'un ou plusieurs noyaux, à contours souvent fripés, peu riche en chromatine. Ces noyaux sont groupés parfois en couronne autour d'un protoplasma plus dense (Touton), parfois, au contraire, ils sont irrégulièrement distribués » (Lévy).

Ces cellules sont libres, séparées par les mailles de tissu conjonctif ou fusionnées en une masse protoplasmique multinucléée.

Les vaisseaux en rapport étroit de voisinage avec ces cellules sont le siège d'une sclérose qui diminue leur calibre (Watrin).

Pour Pautrier et G. Lévy, qui ont bien étudié la question, les cellules xanthomateuses seraient des histiocytes fixes du système trophomélanique de Borrel-Masson ; en réalité, tous les éléments de souche mésenchymateuse (libres ou fixes) seraient aptes à se xanthomiser (Darier).

*
**

Sous l'influence de certains facteurs, encore mal connus, ces histiocytes subissent une véritable *métaplasie* correspondant à une exagération de leur activité péxique sur les matières grasses, ils s'emparent des gouttelettes lipoidiques situées dans les vaisseaux sanguins, s'immobilisent dans le derme formant de petits amas xanthomateux.

*
**

Les facteurs déterminant cette métaplasie histiocyttaire dans une certaine région n'ont jamais pu être démontrés, mais semblent pourtant exister.

On a remarqué que le Xanthelasma se localise de préférence aux régions saillantes particulièrement exposées aux traumatismes : coudes, genoux, coccyx, tendons ; on a dès lors pensé que les frottements, les pressions répétées pouvaient jouer un rôle.

Chauffard et Guy Laroche ont remarqué que le léger traumatisme causé par une piqûre sous-cutanée chez un sujet porteur d'un xanthelasma ictérique suscitait l'apparition d'une efflorescence xanthelasmique.

Pour Darier, la localisation palpébrale élective du xanthelasma était due aux plissements fréquents des paupières.

Enfin le professeur Gougerot a cité le cas d'un jeune homme porteur de tuberculides pernio en nappes sur lesquelles apparurent des éruptions xanthelasmiques, vérifiées histologiquement, ce qui d'ailleurs amena la guérison des tuberculides.

b) Quoi qu'il en soit de ces facteurs secondaires dans les xanthomes et xanthelasmas, on retrouve presque constamment des *troubles du métabolisme des lipides*.

Dès 1877, Potain attribuait la formation du xanthelasma à un « dépôt de matières grasses incomplètement oxydées » succédant à un trouble de la fonction hépatique.

Un an plus tard, Quinquaud constate le premier

l'hypercholestérolémie chez une malade atteinte de Xanthelasma.

Pinkus et Pick, en 1906, mettent en évidence le cholestérol dans le tissu xanthomateux ; mais il faut arriver en 1910 pour que Chauffard et Laroche fassent la démonstration de l'hypercholestérolémie.

Après avoir constaté l'hypercholestérolémie chez plusieurs sujets atteints de xanthelasma, ils concluent « le xanthelasma est à l'hypercholestérolémie ce que tophus est à l'excès d'acide urique contenu dans le sérum des goutteux ».

En 1923, Ishimaru apporte la preuve expérimentale du rôle de l'hypercholestérolémie dans la genèse du xanthome.

Soumettant certains lapins à une alimentation riche en jaunes d'œufs, il pratique chez d'autres des injections sous-cutanées d'huile cholestérolée, ce qui a pour but de déterminer une hypercholestérolémie ; au 47^e jour, il constate l'apparition sur l'oreille d'un des animaux d'un nodule jaunâtre qui, extirpé, offre une structure anatomique superposable à celle du xanthome.

La même année, au 2^e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française à Strasbourg, Pautrier et G. Lévy présentent des coupes de xanthome en tumeur provenant de sujets hypercholestérolémiques.

Ces coupes leur permettent de saisir des dépôts de cholestérol dans les parois vasculaires et des infiltrations tissulaires stéroliques conduisant des vaisseaux

aux éléments xanthomateux ; ils assimilent l'infiltration xanthomateuse au « blocage du système réticulo-endothélial par les éthers du cholestérol. C'est ce blocage perpétuel, les cellules histiocytaires néoformées étant aussitôt englobées dans le processus xanthelasmique, qui provoque l'accroissement continu de la nappe xanthelasmique » (Georges Lévy).

Toutefois, ils le reconnaissent, « on connaît des sujets porteurs de xanthelasma palpébral et à *cholestérolémie normale* » ; depuis on a même parfois trouvé des taux au-dessous de la normale.

Pour Bruno-Bloch, cela pourrait s'expliquer ainsi : en dehors du cholestérol, il existe dans le sang des lécithines, des graisses neutres, des acides gras qui se trouvent en émulsion stable et en proportions bien définies : si les proportions changent, l'équilibre est rompu, il se produit une précipitation des éléments ; dans le cas étudié par lui, l'équilibre était rompu par suite d'une disproportion dans le taux des lipides du sang.

Cette hypothèse est confirmée par les observations de Policard et Mangini qui ont remarqué dans les coupes provenant de placards xanthelasmiques, ou bien des cellules chargées exclusivement de graisses neutres ou bien des cellules chargées de gouttelettes lipodiques, ou bien enfin des cellules renfermant à la fois des vacuoles à graisses neutres et des vacuoles à cholestérol.

D'après les récentes recherches expérimentales de Schaaf, seraient responsables du xanthelasma, des

troubles dans le métabolisme du cholestérol et des phosphatides ; ce n'est pas la quantité absolue de lipoides qui joue un rôle important, mais la composition défectueuse du complexe lipoïde. « Les troubles de la régulation, celle-ci ayant, d'après les idées actuelles, son siège dans le foie, peuvent amener une élévation ou un abaissement du taux du cholestérol et des phosphatides dans le sang, ils peuvent ainsi causer un changement de la proportion entre le cholestérol libre et le cholestérol éthérisé, ce qui a pour conséquence, comme Schaaf l'a montré sur les animaux, de leur donner la xanthomatose si on leur offre en même temps une nourriture abondante » (Urbach).

En provoquant dans le foie du lapin avant le début de ses expériences une forte lésion par exposition aux rayons X ou injections de Salvarsan-Toluylène diamine, Schaaf a pu démontrer que la lésion du foie est une relation de cause à effet avec l'apparition du xanthelasma, car quoique les lapins reçoivent une alimentation normale (c'est-à-dire non riche en graisse), ils présentent rapidement une formation localisée de xanthelasma ; d'ailleurs un excès de graisse modéré mais maintenu pendant longtemps dans l'alimentation, cause un trouble du foie et, à sa suite, la formation d'un xanthelasma.

Hubner a d'ailleurs rapporté l'histoire d'un malade qui, un an après avoir avalé, au cours d'une cure, un litre d'huile par mois, voyait apparaître un xanthome.

Neckam Junior et Ottenstein attribuent la genèse du xanthelasma à des modifications du taux des lipides sanguins dus à un trouble fonctionnel du foie.

Wiedmann enfin a ajouté à cette question une intéressante observation : chez un malade de 43 ans atteint de xanthelasma tubéreux des deux fesses, il trouva dans le sérum une élévation du taux de la Vitamine A coïncidant avec une forte hypercholestérolémie.

Après un régime pauvre en graisse et prise journalière de 5 unités insuline, la Vitamine A tomba à moitié de sa valeur initiale en même temps que les tumeurs xanthelasmiques disparaissaient.

Il semblerait y avoir un rapport entre la Vitamine A et le xanthelasma ; et le foie possède la propriété de transformer à l'aide de la thyroxine le carotène en Vitamine A par l'intermédiaire de la carotinase.

Stepp et ses collaborateurs ont montré d'autre part que la formation des graisses à partir des hydrates de carbone, des acides gras et de la glycérine n'est possible qu'en présence de Vitamine A, elle jouerait ainsi un rôle dans les oxydations des acides gras non saturés, or ceux-ci participent activement à la formation des combinaisons phospholipidiques.

Ces travaux sont encore trop récents pour permettre une explication nouvelle de la genèse du xanthome et du xanthelasma et actuellement on admet que « *la cause du xanthome est un trouble du métabolisme des lipides et plus spécialement du cholestérol, trouble lié à une insuffisance hépato-pancréatique, ce qui explique la coexistence fréquente de l'ictère et de la glycosurie* » (Watrin).

A côté des xanthomes et des tumeurs xanthomisées (tumeurs telles que gommes syphilitiques, cicatrices, nævi ayant subi une infiltration par les cellules xanthomateuses), il existe toute une série de maladies dues à des surcharges graisseuses, nous retiendrons en passant celles qui sont liées à des troubles du métabolisme des stérols.

*
**

2. — *La maladie xanthomateuse* récemment décrite par Thannhauser et Magendatz est une affection caractérisée par trois symptômes essentiels :

- 1° des xanthomes plan ou tubéreux ;
- 2° une augmentation du volume du foie ;
- 3° une hypercholestérolémie.

Pour Thannhauser et Magendatz, l'élément primitif serait constitué par l'infiltration xanthomateuse du système réticulo-endothélial, l'hépatomégalie relevant d'une cirrhose biliaire.

Layani, Laudat et Astruc considèrent comme primordiale la déviation de l'activité de la cellule réticulaire qui se transforme en cellule spumeuse ; c'est le phénomène principal ; il engendre tous les autres éléments du syndrome qui peut en conséquence s'appeler *cholestérose réticulaire*.

Fiessinger et Merklen pensent que l'atteinte hépatique est antérieure au trouble du métabolisme lipodique.

3. — LA CHOLESTÉROSE EXTRA CELLULAIRE D'URBACH, EPSTEIN ET LORENZ avait été pressentie en 1930 par Kerl sous le nom de « formations nodulaires multiples riches en lipoïdes ».

A sa période d'état, c'est une affection caractérisée par :

1° de larges nodules arrondis de 1 à 4 centimètres de diamètre, fermes, rouge brunâtre, recouverts de squames, parsemés de petits points hémorragiques ; ils siègent au niveau de la face d'extension des articulations, doigts, coudes, genoux, cou-de-pieds ;

2° des papules hémisphériques de 2 à 4 millimètres de diamètre, éléments jaune brunâtre rappelant le xanthome, surmontés d'un épiderme normal ; ils siègent au niveau des cuisses, des mollets, des avant-bras, du thorax, de l'abdomen ;

3° des aires cicatricielles au niveau desquelles la peau est atrophiée et ridée, les veines superficielles visibles ; elles siègent surtout aux membres ;

4° une pigmentation violet brunâtre tachetée, prédominante autour des nodules et des zones cicatricielles.

Chimiquement, le taux du cholestérol est normal.

Histologiquement le derme est infiltré par de nombreuses cellules, mais ici point de cellules spumeuses ; d'autre part, après coloration au Soudan III, on voit des gouttelettes soudanophiles très nombreuses, de dimensions variables, irrégulièrement distribuées, mais jamais intra-cellulaires ou dans la lumière d'un vaisseau.

Le lipoïde qui infiltre les tissus est du cholestérol ; pour Urbach, il y aurait une grande proportion de cholestérol libre ; pour Laymon, au contraire, le cholestérol serait en partie estérifié.

En dépit d'un taux de cholestérol sanguin normal qui serait dû à une absorption quasi totale par les tissus, cette affection semblerait résulter d'un trouble primitif du métabolisme des lipides, qui, après avoir lésé l'endothélium vasculaire, iraient infiltrer le tissu conjonctif.

*
**

4. — Urbach décrivit en 1932, sous le nom de NÉCROBIOSE LIPOIDIQUE DES DIABÉTIQUES, une affection qui ressemble cliniquement au xanthome ; quatre ans avant, Oppenheim l'avait entrevue.

Nanta et Bazeix viennent de signaler les premiers cas français.

Cliniquement, on voit apparaître chez un diabétique, traité depuis longtemps par un régime riche en graisse, des papules rondes ou ovales, siégeant le plus souvent aux membres, parfois au tronc ; elles sont d'apparence cireuse, leur centre est nettement jaunâtre à la compression, les bords rouge violacé.

A la longue, le centre perd ses caractères papuleux, s'affaisse, devient squameux, souvent parcouru par des téléangiectasies ; il se pigmente en brun, laissant une atrophie résiduelle, parfois il s'ulcère.

Chimiquement on observe une *glycémie élevée* de 2 grammes à 2 gr. 50, une glycosurie, parfois une hypercholestérolémie atteignant rarement 3 grammes.

Histologiquement on trouve au niveau du derme : tuméfaction du collagène et épaissement des parois vasculaires pouvant aboutir à la thrombose et par là même à la nécrose ; *ces foyers de nécrose renferment d'ailleurs du cholestérol.*

C'est une affection actuellement interprétée comme une capillarite aggravée par l'infiltration graisseuse due à un excès de lipides dans le sang.

B. — PSORIASIS ET STEROLS

1. — Les travaux récents de Grütz (1935) tendent à considérer le psoriasis comme une *lipoïdose cutanée* de même ordre que le xanthelasma ; à vrai dire cette question avait été agitée par nombre d'auteurs avant lui.

En 1926, Lacroix, dans une importante étude sur les variations du taux de la glycémie et de la cholestérolémie en dermatologie, trouve dans 40 % des psoriasis une *hypercholestérolémie* dépassant 2 grammes par litre.

Il crée le terme de cholestérinie qui est le taux du cholestérol dans les productions cutanées pathologiques ; il note une valeur élevée de ce taux dans les squames du psoriasis (jusqu'à 21 gr. 04), mais sans parallélisme avec la cholestérolémie ; néanmoins, cette élimination cutanée pourrait expliquer l'excès de cholestérol sanguin.

Ravaut et Lortat-Jacob signalent une hypercholestérolémie fréquente, l'insuline dans ces cas aurait une heureuse influence sur la dermatose.

Throne et Myers aux Etats-Unis, Gallego Burin à Madrid constatent fréquemment une hypercholestérolémie.

Pour Grütz et Burger, « la teneur en cholestérol dans le sérum à jeun est plus augmentée que chez les témoins » ; ils trouvent des chiffres de 2 gr. 13 au lieu de 1 gr. 10, chiffre normal; témoin d'un véritable dysfonctionnement des échanges lipidiques, le psoriasis serait un type épidermal particulier des lipoïdoses ; de nombreux points semblent d'ailleurs rapprocher les deux dermatoses :

- 1° Leur localisation sur la face d'extension des membres, leur caractère souvent figuré ;
- 2° L'hypercholestérolémie ;
- 3° L'existence fréquente d'un terrain diabétique.

Récemment (juin 1938), Gaté, Chanial, Vallet et Humbert, après avoir examiné 36 psoriasis, ont observé une hypercholestérolémie importante, dans un grand nombre de cas, pendant la période où l'éruption atteint son maximum d'intensité.

20 malades sur 36 (soit 56 %) ont présenté un taux supérieur à 2 grammes par litre, 5 autres un taux compris entre 1 g r. 90 et 2 grammes, 11 autres (33 %) un taux normal.

Au moment de la guérison, il s'est produit une baisse de la cholestérolémie, avec les traitements les plus variés : régime sans graisse, injections intra-veineuses de Psothanol, traitement local à l'acide chrysophanique.

De leurs études, ils concluent : « Devrons-nous considérer le cholestérol comme la cause de la maladie ? Nous aurions plutôt tendance à en faire un témoin d'ailleurs inconstant de l'évolution de la dermatose... En résumé, nous n'avons pas l'impression que les recherches poursuivies dans le domaine que nous venons d'explorer apportent une explication définitive du psoriasis ».

*
**

A la même époque (janvier 1938), Weissenbach, Martineau et Bowens venaient apporter au débat le résultat de leurs recherches portant sur 15 malades.

6 malades présentant un psoriasis sans arthropathies et vus au cours du traitement, n'avaient *aucune cholestérolémie supérieure à la normale* ; un malade vu en poussée a montré un taux de cholestérol sanguin abaissé, moindre toutefois que celui des lipides totaux par rapport à la normale.

Chez d'autres malades psoriasiques avec arthropathies, les chiffres sont normaux (maximum est 1 gr. 92) ; quatre d'entre eux, vus au cours d'une poussée, ont présenté des taux de cholestérol sensiblement voisins du chiffre normal, mais un abaissement des lipides sanguins.

Chez un malade psoriasique et présentant des manifestations articulaires d'un rhumatisme à type d'ostéoarthrite hypertrophique dégénérative, « les chiffres de lipides et de cholestérol surtout, ont été supérieurs à la normale ; constatation fréquente chez les sujets atteints d'ostéoarthrite hypertrophique dégénérative en dehors du psoriasis ».

« A en juger par les cas que nous avons étudiés, concluent-ils, le taux du cholestérol se trouve être chez les psoriasiques à une valeur voisine de celle des sujets normaux. Ce taux n'est habituellement pas augmenté ; il est parfois inférieur à la normale et dans ce cas l'abaissement du taux des lipides totaux est habituellement plus accentué que celui du cholestérol. Cet abaissement du taux des lipides et du cholestérol semble coïncider avec les poussées de l'éruption cutanée ou articulaire chez les psoriasiques arthropathiques ».

Cette hypocholestérolémie avait d'ailleurs été signalée avant eux ; en 1927, Bernhardt et Zalewski trouvaient un abaissement du cholestérol sanguin dans 65 % des cas ; résultats confirmés par les travaux d'Amersowna et Lenartowicz, l'hypocholestérolémie serait d'ailleurs dans 70 % des cas en rapport avec une insuffisance thyroïdienne et thymique.

Huffschtmidt et Mayer, en 1935, constataient *un taux de cholestérol normal*, un abaissement du rapport serine/globuline, et une hyperlipémie à 9 grammes au lieu de 6 à 7, mais cette hyperlipémie ne pouvait être la cause du psoriasis.

A la même époque, Schreiner et Bilger opérant sur des malades jeunes, trouvaient un taux de cholestérol normal, et d'ailleurs, seul le quotient lipidique (rapport entre phosphatides et cholestérol) permet de juger si dans un cas de maladie il y a trouble du métabolisme lipidique.

Dans le psoriasis, ce quotient est abaissé, les injections de lécithine, en le modifiant, agissent favorablement sur l'exanthème,

**

Cette énumération suffit à montrer combien sont discordants les résultats publiés par les différents auteurs, les deux derniers travaux parus en français sont à cet effet très démonstratifs.

Tandis que Weissenbach trouve un taux voisin de la normale, Gaté observe dans 56 % des cas une cholestérolémie supérieure, 2 grammes par litre.

Si, pour le premier, l'abaissement du taux du cholestérol semble coïncider avec les poussées de l'éruption cutanée chez les psoriasiques sans arthropathies, ce même abaissement se produit pour le second au moment d'une amélioration, voire d'une guérison.

Les différences d'opinion sont, on le voit, assez grandes, mais comme le fait remarquer Weissenbach « il est vraisemblable que les divergences de résultats et d'opinions tiennent pour une part importante aux différences de techniques de dosage utilisées et surtout au choix des malades examinés ».

En réalité, comme le signalait déjà en 1923 Ishimaru, l'un des premiers auteurs à doser le cholestérol en dermatologie, le taux du cholestérol sanguin chez les psoriasiques présente des *variations irrégulières*.

Personnellement, nous avons fait effectuer dans le service de notre Maître, le professeur Jausion, de multiples dosages chez de tels malades sans que les chif-

fres démontrassent la moindre variation significative, les différences que l'on a constatées sont celles que l'on retrouve en recherchant la cholestérolémie dans d'autres dermatoses, lipoïdoses exceptées.

Il semble donc que l'étude des troubles du métabolisme cholestérolique soit impuissante, dans l'état actuel des choses, à expliquer la cause du psoriasis ; si toutefois il existe une altération métabolique, n'y aurait-il pas lieu de croire qu'elle caractériserait l'aptitude parakératosique ? (Jausion).

2. — Pour notre Maître, le professeur Jausion, « le psoriasis pourrait n'être qu'une *parakératose* plus tenace que les autres, réaction limite d'un tégument dont l'aptitude au catarrhe sec, comme eut dit Waelsh, serait extrême. Mais à la façon des levurides et des streptococcides de Ravaut, elle pourrait procéder par voie d'allergie d'un nid primitif de micro organismes et d'une imprégnation toxinienne ».

Cliniquement, on a maintes fois observé la psorisation de certaines dermatoses : psorisation d'un « foyer mycosique indubitable : eczéma marginé de l'aine, intertrigo sous-mammaire, voire interdigital » et souvent aussi on peut noter « la préexistence du psoriasis d'une mycose ou d'une streptococcie ».

Expérimentalement, sur 13 % de psoriasiques traités à ses tests d'allergie (vaccins pyococciques ou mycobactériens, clasines ou diasto clasines) et traités selon leur réponse tégumentaire, Jausion apporte la preuve d'une étiologie :

- 1° Mycosique dans 81 % des cas ;
Epidermophytique, 58 % des cas ;
Microsporique (Sabouraudites), 18 % des cas ;
Trichophytique, 57 % des cas ;
- 2° Streptococcique dans environ 5 % des cas ;
- 3° Corynébactérienne dans environ 3 % des cas ;
- 4° Staphylococcique dans environ 1 % des cas ;
- 5° Indéterminée dans environ 10 % des cas.

Il semble d'ailleurs que pour les psoriasiques mycosiques et streptococciques, on puisse « constater une corrélation entre leur morphologie éruptive et leur origine présumée.

Le psoriasis guttata semble ressortir aux Trichophytions et sa curabilité est moyenne ; le psoriasis par endroits nummulaire et ailleurs en vastes placards, procédant d'intertrigos anciens, est de nature épidermophytique et le plus accessible de tous aux traitements.

Le psoriasis microsporique, en vastes nappes plus rouges que squameuses, très figuré, est de beaucoup le plus rebelle.

Le psoriasis streptococcique est d'apparence rupioïde et ostreacée ; les vaccins appropriés en ont facilement raison ».

On peut dès lors définir le psoriasis « la réponse de certains téguments prédisposés à des antigènes d'élection. C'est dans les éléments d'une flore conditionnée par le terrain cutané, c'est dans les déchets de dermatophytes ou de microbes saprophytes ou pathogènes que se recrutent les antigènes concordants. Il suffit à l'origine d'un chancre, parasitaire ou microbien, d'un

foyer d'intertrigo à Epidermophyton, à Sabourandites, à Streptocoque d'une Trichophitie pour imprégner l'organisme. Et plus tard se font des déterminations secondaires plus ou moins désagrégées des mêmes germes. Une double notion de vibrance et de rappel, c'est-à-dire de mémoire, de mnemodermie, est donc à la base du phénomène.

Mais ce qui vibre, c'est le tégument prédisposé, électivement enclin à la parakératose, sous le signe d'une hypertonie sympathique et d'un fonctionnement accru des glandes du type accélérateur. Par là cette constitution psoriasique s'opposera à la vagotonie de fond des eczémateux dont l'aptitude réactionnelle est diamétralement opposée. Peut-être a-t-elle sa source dans la syphilis des générations.

Tandis que les vago-séborrhéiques hyperparasymphaticotoniques sont des individus qui tendent vers l'alopecie séborrhéique de Sabouraud, et dont le tégument peut *réagir à tout* en matière d'antigène, par l'exosérose et l'eczéma ou catarrhe humide de Waelsch ; les parakératosiques ou sympathico-peladiques, sous le signe d'une hypertonie du sympathique, ont l'apanage de la pelade, « sont très électifs en matière d'antigène et enclins à la parakératose essentielle, au catarrhe sec de Waelsch, c'est-à-dire au psoriasis » (Jausion).

C. — LES STEROLS DE LA PEAU SOUS L'INFLUENCE DES RADIATIONS

Les stérols de la peau soumis à l'influence de diverses radiations peuvent subir des modifications im-

portantes ; et, fait intéressant à noter, suivant la dose de rayonnement reçu, le résultat peut être profitable ou nuisible à l'organisme.

1. — STÉROLS ET VITAMINE D

En 1919, Drummond écrivait : « L'exposition de la peau aux rayons ultra-violetts détermine, aux dépens de la cholestérine, la synthèse de la vitamine antirachitique ».

De fait Hess et Weinstock évitaient le rachitisme chez les rats en expérience en les nourrissant avec de la peau humaine riche en cholestérol.

Si on soumet des rats ou des lapins à un régime strictement dépourvu de vitamine D, nous dit Champy, le taux du cholestérol ne se modifie pas tout d'abord sensiblement chez l'animal adulte puisqu'il fabrique du cholestérol au dépens de ses graisses. Mais au fur et à mesure que la carence vitaminée se précise, il modifie la distribution de son cholestérol d'une façon constante : tandis que les organes et le sang voient leur taux diminuer dans des proportions énormes, le tégument voit son taux de cholestérol augmenter. Pourquoi, parce que le cholestérol, privé de son apport vitaminé oxydant à l'intérieur, essaie, par un véritable chimiotropisme, de trouver cet oxydant à l'extérieur en se portant à la surface du corps en demandant aux rayons ultra-violetts de diminuer les effets de la carence dans une certaine mesure. A la suite des travaux de Radzinski, Huldchinsky, Hess et Steenbock, il est notion commune d'admettre l'action

curative des irradiations ultra-violettes de la peau sur le rachitisme ; mais on ne connaît pas encore le mécanisme exact de la transformation dans l'organisme humain du cholestérol en Vitamine D.

Toutefois nous avons vu comment à partir du déhydro 7-8 cholestérol, Windauss a pu obtenir un corps qui, soumis à l'action des rayons ultra-violets, se transforme en vitamine D³, substance douée de hautes propriétés rachitiques isolée par Brockmann de l'huile de flétan ; il n'est pas illogique de penser que pareille transformation puisse se faire au niveau du tégument sous l'influence des rayons ultra-violets.

La peau, par sa vitaminogénèse, a un grand rôle dans l'organisme puisqu'elle permet l'assimilation et la fixation du calcium ; inversement la vitamine D agit aussi sur la peau : sa carence rend la peau pâle et molle ; à hautes doses, elle mobilise le calcium des os pour le précipiter dans différents tissus conjonctifs, derme y compris, l'hypervitaminose pourrait même s'accompagner d'œdème superficiel passager avec des lésions eczémateuses.

2. — STÉROLS ET SUBSTANCES ŒSTROGÈNES.

On a remarqué que des irradiations ultra-violettes avaient parfois pour résultat le rétablissement d'une fonction ovarienne déficiente ; on s'est dès lors demandé si, vu la parenté entre le cholestérol et les œstrogènes, ces derniers ne pourraient pas se former dans la peau soumise aux rayons ultra-violets ou aux rayons X.

Expérimentalement, Engel constate l'apparition d'une substance œstrogène dans le sang d'un lapin mâle dont la peau a été soumise à l'action des rayons ultra-violet.

Après radiothérapie tégumentaire chez le chien, Silberstein observe la libération intra-cutanée et la diffusion à travers l'organisme d'un principe œstrogène qu'il caractérise.

Desaux s'est, avec Guillaumin, particulièrement occupé de cette question. Ils soumettent toute la surface tégumentaire d'une femme ovariectomisée à l'influence d'un faible rayonnement X ; au fur et à mesure qu'ils répètent les séances, ils constatent que parallèlement s'accroît l'activité fermentaire du sérum de la malade vis-à-vis du réactif « ovaire » ; « tout se passe comme si, sous l'influence de la roentgenthérapie cutanée, une substance de nature ovarienne se développait dans la peau et passait dans la circulation » (Desaux).

3. — CHOLESTÉROL ET CANCERS CUTANÉS.

Assez mal renseignés sur l'étiologie et la pathogénie de la plupart des cancers, nous possédons par contre, quelques notions très précises sur les conditions favorables et parfois même sur la cause déterminante d'un grand nombre d'épithéliomas cutanés. Nous les surprenons à leurs premiers stades, nous les voyons ensuite évoluer sous nos yeux et quand ils apparaissent, d'emblée il nous est souvent possible d'établir une relation entre leur apparition et l'action d'agents externes.

*
**

La lumière est certainement un des agents dont le rôle ait été le plus étudié ; et nous devons à Roffo de Buenos-Ayres de longs travaux à ce sujet.

De nombreux *faits d'observations* ont fait suspecter le rôle de la lumière dans la production des épithéliomas.

L'on a remarqué que chez les hommes exposés au soleil tels que marins, cultivateurs, l'ulcus rodens de la face est fréquent.

Par contre le cancer de la paroi abdominale est à peu près inconnu dans toutes les parties du monde, sans doute parce que jusqu'à ces derniers temps les mœurs et les coutumes n'exposaient pas aux rayons solaires la peau de cette région (A. Lumière).

Chez des adolescents, des enfants, des nourrissons, on voit parfois apparaître, du printemps à l'automne, des éruptions diverses dues à une très grande susceptibilité à la lumière. Un jour la dermatose se complique, l'épithélioma s'est installé (xéroderma pigmentosum).

Enfin chez les sujets âgés présentant de la kératose sénile, des épithéliomas, la localisation néoplasique la plus fréquente se trouve dans les régions découvertes : face, dos des mains, cuir chevelu chauve, lesquelles totalisent de longues heures d'irradiation.

Même prédilection pour le cancer arsénical ou pour le cancer du goudron ; dans ce dernier cas la prédilection aux rayons lumineux s'expliquerait par l'ab-

sorption de dérivés de la houille dont plusieurs (acridine-anthracène) sont des sensibilisateurs à la lumière.

*
**

Roffo, qui a bien étudié la question du cancer cutané, a constaté que le *tissu cancéreux était un tissu très riche en cholestérol* ; recherche confirmée par de nombreux auteurs. Haven, opérant sur le carcinome 256 du rat, montre que le centre de la tumeur contient beaucoup de cholestérol estérifié et légèrement plus de cholestérol libre, de graisse neutre, et d'eau que la portion périphérique ; d'ailleurs, le tissu cancéreux est un grand consommateur de cholestérol. Champy a trouvé une différence de 25 % entre le sang des vaisseaux afférents et celui des vaisseaux efférents.

*
**

D'autre part, sur 200 malades ayant présenté le syndrome anatomo-clinique du carcinome kératosique solaire, Roffo constate *sa plus grande fréquence chez les sujets travaillant au soleil*.

1° Travail en plein soleil :

Agriculteurs	78,26 %
Maçons	6,52 %
Employés de chemins de fer.	1,43 %
Tailleurs de pierres.....	0,73 %

2° Travail à l'ombre :

Cuisiniers	0,73 %
Bouchers	0,73 %
Charpentiers	0,73 %

Sur 5.000 malades vus à son Institut, les tumeurs malignes de la peau se sont développées avec *électivité* dans certaines régions :

1° Carcinomes de la peau des régions exposées au soleil :

Face	95,51 %
Dos de la main.....	3,07 %

2° Carcinomes de la peau des régions couvertes par les vêtements :

Cuir chevelu (chapeau).....	1,02 %
Pieds	0,52 %

3° Sur la face, des régions ont été atteintes avec des pourcentages suivants :

	Cas	
Carcinomes du nez.....	302	61,40 %
Carcinomes de la joue.....	93	18 %
Carcinomes du front	38	7,70 %
Carcinomes de l'oreille.....	39	7,90 %
Carcinomes de la région temporale	20	4 %

Les tumeurs sont donc plus fréquentes dans les régions les plus saillantes, donc les plus exposées au soleil : face, dos des mains, dos des avant-bras ou poitrine chez certains ouvriers.

C'est le nez qui est la région la plus « favorisée » de la face, puis les joues et les oreilles.

La raison de l'absence de cancer chez la femme au cou et au front doit résider en ce fait que les paysannes ont coutume de se couvrir la tête avec un mouchoir fermé au cou (Roffo) ; à noter de même l'influence protectrice de la poudre qui serait susceptible d'expliquer la rareté du cancer chez la femme de ville.

Ces différences mises à part, le cancer cutané s'observe à une fréquence à peu près égale chez l'homme et chez la femme, on l'observe surtout chez les blancs à cheveux blonds, il est rare chez les mulâtres et exceptionnel chez les nègres.

Une analyse chimique de la peau de ces différents sujets montre d'ailleurs des taux de cholestérol bien dissemblables :

Type	Peau non protégée	Peau protégée
	(face)	(ventre)
Blancs	1,5 - 0,6	0,25 - 0,2
Mulâtres	0,6 - 0,4	0,30 - 0,25
Nègres	0,4 - 0,04	0,20 - 0,03

De ces chiffres, il résulte que la peau des nègres, moins cancérisable que celle des blancs, est aussi moins riche en cholestérol. Ce produit doit donc intervenir dans la genèse du cancer ; d'autant plus que *le taux du cholestérol tissulaire est en rapport avec les radiations solaires*. En effet, la peau des régions non isolées (ventre) en est moins riche que celle des

régions irradiées et ce indépendamment du pigment

D'ailleurs, chez le fœtus, on trouve un taux de cholestérol identique entre la peau de la face et des autres régions. l'hélioaction n'a pas encore pu s'exercer, la différence ne commence qu'après l'âge d'un an auquel l'enfant est plus exposé au soleil.

Il semble donc exister une sorte d'héliotropisme du cholestérol, ainsi en font foi, des dosages opérés sur 40 personnes adultes et dont voici les résultats :

1° *Ouvrier travaillant au soleil :*

Nez	0 gr. 746
Front	0 gr. 247
Ventre	0 gr. 258

2° *Femmes* (se livrant uniquement aux travaux domestiques intérieurs) :

Nez	0 gr. 308
Front	0 gr. 200
Ventre	0 gr. 221

Expérimentalement d'ailleurs sur des animaux maintenus à l'obscurité, on n'observe aucune hypercholestérolémie, mais au contraire une chute du cholestérol par rapport aux animaux de contrôle.

Puisque certaines régions, particulièrement exposées aux rayons solaires, sont le siège électif des cancers cutanés et sont aussi très riches en cholestérol, il semble logique de penser que le soleil pourrait être un agent « cancérigène » par mobilisation du cholestérol de la peau irradiée ; et Roffo a voulu apporter la preuve expérimentale de son assertion.

*Irradiant par le soleil in toto ou par des rayons ultra-violet*s des rats blancs, animaux très photo-sensibles, à raison de 5 heures par jour, pendant 7 à 9 mois, il a observé des tumeurs cancéreuses dans la proportion de 70 à 90 % du type carcinome et sarcome fusocellulaire. Ces tumeurs se sont constamment développées dans des régions non protégées par les poils (oreilles, paupières et conjonctives oculaires).

Le processus du carcinome a toujours commencé par un épaissement de l'oreille jusqu'au double, trois mois après hyperkératose avec taches brunâtres irrégulières, puis ces taches deviennent kératosiques avec formation cornée adhérent intimement à la peau. la séparation à la pince détermine une hémorragie. Il se produit quelquefois une ulcération et une infiltration de tout l'organe ; 10 à 12 mois après le début de l'irradiation, les animaux meurent avec des phénomènes de cachexie et de métastase dans les ganglions du cou ; vient-on à soustraire quelques animaux de l'irradiation, l'évolution de la tumeur se poursuit inexorablement, de manière égale à celle des animaux maintenus sous l'action solaire, qu'il s'agisse de sarcome ou de carcinome.

L'analyse des tissus montre comme chez l'homme une augmentation du cholestérol local qui se produit après quelques jours d'irradiation et toujours avant la formation de la tumeur.

Voulant enfin savoir quelles étaient, dans le spectre solaire, les radiations nuisibles, Roffo a soumis 600 rats de même origine à des radiations artificielles va-

riées ; il a constaté que les animaux irradiés quotidiennement pendant un an au moyen de lampes à filament de 2.000 bougies décimales, au moyen de lampes à mercure sans ultra-violet et de lampes à gaz de néon, ne présentaient pas de cancer ; par contre, les lampes à mercure peu lumineuses, mais très actiniques, très riches en ultra-violets, donnent lieu à une production intense de tumeurs à processus rapide (le début se fait en un mois).

Il semble donc expérimentalement que ce sont les rayons ultra-violets du soleil qui sont les agents actifs surtout ceux au-dessus de 2.000 Angstrom.

Roffo expliquerait de la façon suivante le mode d'action du soleil et des rayons ultra-violets sur le développement du cancer :

Les rayons du soleil ne sont pas, dit-il, par eux-mêmes cancérigènes, mais ils agissent par un double processus : 1° *en fixant localement le cholestérol* (déterminant ainsi la formation d'un véritable terrain précancéreux) ; 2° *en désintégrant ce cholestérol* et en le transformant en une substance à *noyau phénanthrénique*, donc à pouvoir cancérigène.

Tout en admettant l'activité cancérigène du noyau phénanthrénique ainsi libéré, il restera toujours à savoir par quel mécanisme sa présence au niveau du tissu déclenche la monstruosité cellulaire, le dérèglement cellulaire qui est à la base du cancer ; d'ailleurs, d'autres facteurs doivent certainement intervenir.

Doit-on invoquer une cicatrice préexistante, comme le signale Lumière, pour qui le cancer serait conditionné par 4 facteurs :

- 1° Formation très lente d'une cicatrice ;
- 2° Vieillissement de cette cicatrice ;
- 3° Traumatisme secondaire ;
- 4° Milieu adéquat.

Quoi qu'il en soit du mode d'action exact des rayons ultra-violets du soleil sur le développement du cancer, notons leur action « favorisante » et les troubles du métabolisme des stérols qu'ils apportent ; mais la genèse du cancer de la peau à partir du cholestérol cutané ne doit pas nous surprendre, vu les relations entre certains carbures cancérigènes et les stérols.

C'est d'ailleurs l'opinion de plusieurs auteurs, et Champy écrit : « Qu'il s'agisse d'un choc œstral, de la formation d'un embryon ou du développement du cancer, nous sommes en présence du même phénomène vu sous des aspects différents selon qu'il se développe de façon orthodoxe ou de façon hétérodoxe ».

C'est un phénomène général qui dépend de la formation de substances élaborées à partir des lipides cytoplasmiques, le cytoplasme des cellules est capable de réaliser les transformations du cholestérol en hormones cytogènes et cancérigènes. « *Les cellules embryonnaires paraissent posséder au maximum la propriété de déshydrogéner les noyaux aromatiques du cholestérol* et l'on est en droit de se demander si une fois la réaction amorcée de façon orthodoxe dans l'organisme, il ne s'établit pas une rupture permanente d'équilibre, le tissu embryonnaire néoformé déshydrogénant des quantités de plus en plus grandes de cho-

lestérol sous forme de substances excitatrices de la néoformation dont l'organisme ne peut se débarrasser et qui accentuent sans cesse le déséquilibre. Il suffirait qu'une seule cellule sous l'influence d'un traumatisme quelconque physicochimique subisse un trouble dans l'équilibre lipéidique de son cytoplasme pour qu'il y ait élaboration de substances cytogènes et amorce du cycle cancérigène.

D'ailleurs, il paraît absolument évident, que l'un et l'autre des pouvoirs œstrogènes et cancérigènes ne constituent qu'une seule et même manifestation de l'action de certains corps, qui sont capables d'être des excitants cellulaires ou plus précisément des excitants nucléaires susceptibles de déclencher la prolifération de l'élément excité ».

D. — ACNÉ ET HORMONES SEXUELLES

Il y a bien longtemps qu'on a entrevu les rapports existant entre l'apparition de l'acné et l'activité sexuelle. Sabouraud, en 1901, commençait son ouvrage sur les maladies séborrhéiques par cette introduction : « La séborrhée est une maladie de l'âge sexuel » ; on peut en dire autant de cette pustulation inesthétique qu'est l'acné ; pustulation inesthétique, disions-nous, mais aussi indiscreète puisqu'elle révèle que l'individu qui en est porteur a atteint sa puberté (acné juvénile) ou est arrivé au terme de sa vie génitale (acné d'involution ménopausique).

En réalité, il ne faut pas voir dans ce *facteur sexuel* l'unique cause de la dermatose, le *facteur infectieux* qu'on avait eu le tort d'hypertrophier jusqu'à ces derniers temps joue certainement aussi un grand rôle ; sexualité et infection pouvant être considérés comme les « *deux coordonnées essentielles du phénomène* » (1).

Pour Jausion, la suppuration acnéique procéderait de la revanche du staphylocoque blanc, le moins pathogène, sur le bacille de Koch des petits tuberculeux non évolutifs au moment où la crise gonadique donne le sébum.

1. — ACNÉ ET TUBERCULOSE.

Les rapports de l'infection bacillaire et de l'acné ont été plusieurs fois suspectés. Milian, en 1925, imputait à une tuberculose torpide la pustulation ostéofolliculaire des lymphatiques et des strumeux.

Ramel a, dès août 1930, nettement incriminé le bacille de Koch d'être à l'origine de certains cas d'acné indurée profonde dont les nouures et les scrofulodermes de contenu gommeux renfermeraient, bien qu'apparemment stériles, des bacilles acido-résistants que l'inoculation au cobaye démontrerait tuberculeux. Pareillement, au cours de ces paroxysmes éruptifs, la culture des urines sur milieu de Lowenstein décèlerait d'évidentes décharges bacillaires ».

(1) Acné glucidique tuberculeuse et hormones sexuelles (JAUSION, CAILLIAU, GIARD et CALOP) in *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juin 41, (communication à qui nous faisons de larges emprunts).

Or, écrivent Jausion, Mlle Reyre et Kouchner, sur ces milieux de Lowenstein nous n'avons jamais pu cultiver le bacille de Koch en provenance du sang, de l'urine ou du pus des acnéiques, force nous est donc de nous en tenir à une impression purement clinique que nous avons d'ailleurs signalée lors de la première déposition du grand chercheur de Lausanne. Nous interpréterons le devenir et l'aspect typologique des acnéiques comme les témoignages d'un terrain tuberculeux souvent confirmé par la fréquente positivité des réactions sérologiques de Besredka ou de Vernes résorcine.

« Ce qui est cliniquement certain, et à peu près unanimement admis, ainsi que nous l'écrivions récemment avec MM. Jausion, Cailliau et Giard, c'est la similitude de certaines gommes acnéiques et des scrofulodermes ; tout comme l'existence d'anamnétiques indubitables (pleurésie séro fibrineuse, abcès froids, adénopathies bacillaires) chez quelques adolescents, entachés d'acné juvénile et témoignant par ailleurs d'une morphologie particulière (pâleur, état de maigre, gracilité, dolichothorax).

Par contre, l'acné vraie ne se montre qu'exceptionnellement chez le tuberculeux pulmonaire évolutif et n'apparaît plus chez les grands phtisiques à leur stade terminal. De même ne le surprend-on jamais, du moins à notre sens, dans la seconde enfance, voire même à la puberté, alors que les tests tuberculiniques et les clichés hilaires, encore négatifs, marquent un état ante allergique. Mais elle est compatible avec une localisation chirurgicale. »

Nous avons relaté avec les mêmes auteurs le cas d'une jeune fille de 13 ans porteuse d'une acné à pustules disséminées et rarés du visage et éléments plus confluent du thorax tant dans l'espace interscapulaire que dans la région sternale.

La radiographie pulmonaire témoignait de nombreuses calcifications dans les deux champs et de hiles chargés. Le Bordet-Wassermann était négatif ; la réaction de Vernes à la résorcine accusait le chiffre élevé de 130 ; la cuti-réaction à la tuberculine s'avérait de positivité moyenne.

L'intradermo réaction tuberculo glucidique très intense aboutit à un large placard érythémato-phlycténulaire, revêtant à son faite éruptif, huit jours après l'inoculation, l'allure d'un gros élément d'herpès iris.

Chacun de ces deux tests, le deuxième surtout s'entoura d'une *couronne d'acné provoquée*, tandis que les lésions du thorax et de la face se multipliaient et s'intensifiaient en une poussée rapide.

La biopsie d'un élément montra qu'il s'agissait bien du cocon séborrhéique et acnéique et la recherche microbiologique n'y décela qu'un staphylocoque blanc banal.

A cause de violentes cystalgies la malade fut soumise à un examen microscopique urinaire, lequel révéla la présence de bacille de Koch dans les urines du rein gauche.

Après cystoscopie révélant une ulcération au sommet et au côté gauche le rein gauche fut extirpé.

Dans les jours qui suivirent toute trace d'acné avait disparu ; nous l'avons revue tout récemment elle ne présente plus d'éruption.

Nous signalions en même temps, le cas de sujets sensibles à la tuberculine chez qui l'intra dermo-réac-

tion de glucidine tuberculeuse (extrait polysaccharidique de bacille tuberculeux) provoqua la « sortie régionale d'acné ».

Tel fut le cas de Marcel B... qui, porteur d'une grosse polyadénopathie cervicale, répondit à l'intradermo réaction de glucidine tuberculeuse par une réaction érythémato-polymorphe avec lymphangite ascendante ; 10 jours plus tard apparaissaient à l'avant-bras inoculé, au membre supérieur opposé, au tronc, à la racine des cuisses, une centaine d'éléments d'acné banale qui disparurent en 3 mois ; en même temps le volume des ganglions lésés diminuait des 2/3.

Chez un autre malade Boum Mes..., en plein acné juvénile, l'intra dermo-réaction de glucidine tuberculeuse détermina 3 jours plus tard une forte réaction érythémato-œdémateuse centrée par des vésicules herpétiformes ; cinq jours plus tard se produisait une « explosion acnéique » vérifiée par la biopsie.

Par contre, chez 12 tuberculeux à bacilloscopie positive, aucune éruption semblable ne s'est produite lors du même test.

Si de tels faits paraissent établir des relations indubitables entre l'éruption acnéique et l'allergie tuberculeuse, il n'en reste pas moins vrai que l'acné doit être considérée comme « l'expression d'une staphylococcie mineure de la peau chez le bacillaire latent en passe de puberté » (Jausion).

2. — ACNÉ ET STAPHYLOCOQUE.

« Elle nous paraît ressortir au germe le plus souvent inoffensif qu'est le coccus polymorphe de Cedercreutz ou Morocoque de Unna, alias *staphylocoque blanc* non pathogène.

C'est le seul germe prédominant que dénoncent et l'examen direct et la culture dans la lésion élémentaire, floride ou non, des acnéiques. C'est lui seul que l'on voit quand on crève une pustulette, même les moins purulentes, pour en projeter le contenu sur lame.

Et l'ensemencement fait foi d'une souche d'aspect ordinairement crayeux, d'un coccus « Chalky type » qui ne décolore pas le bleu de Löffler, dans l'épreuve de réductométrie et d'étalonnage de la virulence que nous avons empruntée à Louros et Fuss.

C'est lui donc que nous accusons et non le bacille de la séborrhée de Unna, Hodara, Sabouraud, germe pratiquement impossible à cultiver même sur des milieux logiques à la lanoline (Jausion, Mlle Reyre, Kouchner).

L'existence de cette staphylococcie mineure sur certain bacillaire, loin d'être surprenante, n'est qu'un des nombreux exemples d'un grand principe majeur immunologique que notre Maître le Professeur Jausion a maintes fois énoncé « *le balancement des microbes et des mycètes* ou pour mieux dire des espèces susceptibles de fomenter l'abcès chaud d'une part et de celles inversement capables d'entretenir les suppurations dites froides. Les pyocoques d'un côté, les mycètes, les mycobactériacées de l'autre, s'opposent et se concurrencent, qu'il s'agisse de peau ou de muqueuses ».

3. — ACNÉ ET SÉBORRHÉE.

Rien d'étonnant d'ailleurs à ce que le staphylocoque soit le fauteur dans l'acné, ne s'affirme-t-il pas comme

« l'hôte électif du sébum » ainsi qu'en témoigne l'évolution de nombreux kystes sébacés, loupes cutanées qui tendent souvent, sinon toujours à l'abcédation. L'hidrosadénite de Verneuil ou abcès tubéreux de l'aisselle traduit l'envahissement des glandes de Schiefferdecker, glandes sudoripares apocrines en liaison fonctionnelle étroite avec l'appareil sexuel et ses connexions hormonales, si bien que l'odeur axillaire varie selon les moments de la vie génitale. Enfin l'acné nécrotique de Bœck dite « a potu » ressortit à un staphylocoque doré dont la toxine escharifiée (Gougerot) » (Jausion).

Or, fait intéressant, au moment de la puberté, la sécrétion grasse augmente dans les deux sens : au lieu de 0 milligramme 30 à 0,40 pour 4 centimètres carrés chez l'enfant de 10 à 12 ans, elle atteint 0,52 à 0,64 (Pachur).

Cette séborrhée devient surtout abondante à la face (nez, joues, tempes, menton) et à la partie supérieure du thorax (dos, épaules, poitrine) ; on ne la voit guère en d'autres régions et c'est précisément en ces endroits électifs qu'on verra poindre l'ostiofolliculite staphylococcique de l'acné. Or ce sébum, c'est, comme nous l'avons vu, un mélange de graisses neutres, de cholestérol, d'oxycholestérol ; cela justifie donc la dénomination de *stérophyte* que Jausion donne à ce germe.

Divers auteurs ont cherché à expliquer le *mécanisme de l'exagération de cette sécrétion sébacée* au moment de la puberté ; Desaux a en particulier bien étudié cette question.

Pour cet auteur, « la lame épidermique toute entière constituée par l'épiderme en surface et ses diverticules pilaires, ungueaux et sébacés, peut être considérée comme une vaste glande holocrine sécrétant suivant les points considérés de la corne, du poil, de l'ongle ou du sébum ».

L'exagération de l'activité sécrétrice des acini sébacés serait due à l'intervention de glandes endocrines telles que : hypophyse, thyroïde et surtout glandes génitales.

L'hypophyse semble intervenir par la sécrétion de son lobe antérieur ; en effet la séborrhée apparaît au moment où se produit une poussée rapide de la croissance ; et chez l'acromégale, les glandes sébacées sont hypertrophiées, la séborrhée exagérée et les comédons non rares (Pino Pinetti).

Cantilo a toutefois signalé le cas d'un homme qui, après avoir reçu 1.600 unités de folliculine, vit sa séborrhée s'exagérer d'une façon très nette ; avec 6 centimètres cubes (soit 600 unités rat) d'hormone pré-hypophysaire, le flux séborrhéique vint à se tarir. Et il conclut d'une façon catégorique : sous l'influence du traitement ante hypophysaire, on constate une cessation de la séborrhée en général dès la 5^e ou 6^e injection.

On a constaté dans les tumeurs de la *cortico-surrénale*, de la séborrhée, de l'acné même.

La thyroïde a été incriminée par d'autres auteurs ; Leczynski a décrit dans des cas d'hyperthyroïde une séborrhée pathologique thyroïdienne qui se complique

souvent d'une éruption acnéique grave prédominante à la face ; mais pour Sulzberger l'hyperthyroïdisme coexiste souvent avec une exagération de l'activité des gonades.

Et ceci nous amène à parler de l'influence des *glandes génitales* sur la séborrhée.

Sabrazès, Le Chuiton-Gineste constatent chez le rat blanc une certaine hyperplasie des glandes sébacées après injections répétées de folliculine, tandis que la sécrétion diminue après castration (Desaux).

Ce même auteur a observé des séborrhées durables chez des jeunes filles présentant le cortège habituel du syndrome de l'hyperfolliculinémie.

D'autres auteurs ont signalé la suppression des menstruations chez les séborrhéiques ; dans ce cas le pouvoir œstrogène de leurs urines est anormalement bas (Rosenthal).

Devant ces faits, Desaux vient à se demander si la séborrhée ne serait pas due à l'action prolongée, continue, de petites doses de folliculine formées au cours des maturations folliculaires successives, s'opérant en fait, quoique ne parvenant pas à l'ovulation chez les hypoménorrhéiques.

On a enfin soupçonné *le corps jaune*. « J'ai vu un cas, écrit Vignes, où l'extrait lutéinique prescrit pour régulariser la menstruation donnait ce résultat mais favorisait l'acné ».

Paraissent donc pouvoir intervenir dans la production de la séborrhée, à côté de l'antéhypophyse, la cortico-surrénale, le corps jaune, la folliculine, or

nous avons vu au début de cette étude qu'on pouvait rattacher des hormones à la famille des stérols, corps susceptibles de dériver du cholestérol ; c'est ce qui provoqua l'hypothèse de Desaux, « n'existe-t-il pas une séborrhée par simple trouble du métabolisme cholestérolique et en particulier du métabolisme du cholestérol cutané provoqué par certaines radiations ? ».

Récemment, El Fourati, dans une thèse inspirée par Blum, vient à incriminer un déséquilibre vago-sympathique qui se ferait dans le sens d'une hyperactivité parasympathicotonique ; il a en effet constaté chez beaucoup de malades un réflexe oculo-cardiaque augmenté, une baisse de la tension, une bradycardie avec transpiration facile.

N'est-ce point là exactement le type précédemment décrit par Jausion sous la rubrique des *Vagoséborrhéiques* : « Ce sont, dit-il, des sujets à réflexe oculo-cardiaque le plus souvent positif, et franchement excitables par la pilocarpine. Dans cette position d'hyperparasympathicotonie stigmatisée autrefois par Eppinger et Hess le ptyalisme est aussi constant que le sont la constipation, l'aérophagie, les spasmes coliques.

La bradycardie, l'hypotension, la stase veineuse et la paresse vaso-motrice sont de règle ; les mictions aussi fréquentes qu'impérieuses accusent encore le tableau ; ces sujets vertigineux, somnolents après les repas, sont des boulimiques, des tachyphages, le tonus du parasympathique entretenu par la vagotônine de

Santenoise, accroît le besoin en glucides, mais leur abondance aboutit à cet acné que Sabouraud préférait conjurer par ses cures de suppression de pain. »

Personnellement nous serions tentés de concilier la théorie endocrinienne et vago-sympathique.

Ne nous serait-il pas permis de penser que chez le séborrhéique pubertaire, pour une cause encore à préciser, serait-ce sous l'action de la vagotonine ou de la folliculine qui se comporte comme un agent pharmacodynamique vagotrope (Simonnet), le déplacement de l'équilibre vago-sympathique qui devrait se faire du vague au profit du sympathique, ne peut s'établir ; il se produit au contraire une augmentation du tonus parasympathique et dès lors *l'hyperparasympathotonie* du séborrhéique serait créée.

Quoi qu'il en soit du mécanisme exact du déclenchement séborrhéique au moment de la puberté ; c'est bien « au cours de cette crise gonadique que le sébum afflue comme un trop plein ou un appoint de l'hormone en excès ou en défaut », à ce même moment, le staphylocoque blanc, saprophyte ordinaire, est promu pathogène ; l'acné est ainsi créée.

4. — ACNÉ ET HORMONES SEXUELLES.

« La clinique a d'ailleurs largement accrédité les rapports de l'acné avec le mécanisme sexuel (1). Le seul terme d'acné polymorphe juvénile en témoigne-

(1) Acné glucide tuberculeuse et hormones sexuelles (JAUSION, CAILLIAU, GIARD et CALOF, in *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Juin 1941).

rait. Nous ne sachions point, pour notre part, qu'hor-
mis certains cas tératologiques, et en dehors de l'ad-
ministration d'une thérapeutique hormonale, l'acné
puisse spontanément éclore avant l'âge « ingrat de la
puberté ».

Les vocables d'acné d'évolution et d'involution (se-
xuelle), ce dernier visant tout particulièrement la ro-
sacée de la ménopause, confirment encore ce qu'a dès
longtemps démêlé la sagesse des observations.

La coïncidence, chez la femme, avec la menstrua-
tion, la grossesse, la dysménorrhée, les infections uté-
rines, salpingiennes et ovariennes que signe souvent
l'acné mentonnière, trouve souvent son équivalent
chez l'homme sous les espèces de l'acné nécrotique de
Boeck dite *a potu*, commune chez les quarantenaires
pléthoriques ».

Ces faits d'observation ne doivent d'ailleurs pas sur-
prendre vu la parenté chimique qui existe entre les
hormones sexuelles, stéroïdes sexuels et le sébum voie
d'élimination des stéroïdes de la peau ; il semble bien
que l'acné doive beaucoup à l'excès des stéroïdes sexuels
ou non.

Expérimentalement avec MM. Jausion, Cailliau et
Giard, nous avons cherché à démontrer la preuve des
corrélations sexuelles de la pustulation acnéique ;
« nous avons fait pratiquer *le dosage des hormones
sexuelles dans l'urine*.

Les épreuves représentées par les tests d'Allen et
Doisy pour la folliculine (minimum œstral chez la
rate jeune ovariectomisée) et de Funk pour la testosté-

rone (minimum de croissance de la crête du chapon) ont fourni les chiffres que nous exprimons ici en unités internationales.

— Liliane J. (Acné pubertaire et néphrite tuberculeuse) :

folliculine moins de 100 U. I. — hormone mâle moins de 2 U. I.

— Marcel B. (Acné sortie après test tuberculinique chez un tuberculeux ganglionnaire) :

folliculine 50 U. I. — hormone mâle 8 U. I.

— Lucette Z. (Acné polymorphe juvénile) :

folliculine 100 U. I. — hormone mâle moins de 2 U. I.

— Henriette V. (38 ans), acné du menton chez une oligoménorrhéique :

folliculine 50 U. I. — hormone mâle 10 U. I.

— Marie-Rose B. (40 ans), veuve d'un tuberculeux pulmonaire (acné rosacée) :

folliculine 100 U. I. — hormone mâle moins de 2 U. I.

Alors que normalement chez l'homme le taux de l'hormone mâle est de 10 à 20 U. I., celui de la folliculine peut rarement atteindre 50 à 100 U. I.

Chez la femme le taux de folliculine atteint 5 U. I. dans la semaine post-cataméniale, il s'élève entre le 10^e et le 15^e jour, jusqu'à 100 et même 1.000 U. I. pour demeurer sensiblement tel jusqu'à la fin du cycle cataménial, il n'y a normalement pas d'hormone mâle ou parfois 2 à 4 U. I.

« Ainsi deux de nos cinq acnéiques, Marcel B., avec ses 50 Unités folliculiniques, et Henriette V., avec ses 10 unités d'hormone mâle, se révèlent comme des anormaux ».

Depuis cette publication, nous avons recouru à la *spectroréductométrie de Dausset-Ferrier* pour juger scrupuleusement de l'état endocrinien de nos acnéiques. Cette méthode mesure, on le sait, le temps de réduction de l'oxyhémoglobine sur la foi des bandes d'absorption spectrale en fonction de l'excitation des diverses glandes par des courants diathermiques de faible milliampérage, elle permet un endocrinigramme et de préjuger d'un traitement correcteur toujours par d'Arsonvalisation ; voici les résultats obtenus :

	Cholestérol
Gilbert B., 18 ans (acné juvénile polymorphe)	1 gr. 60
Test sensiblement normal.	
Jean T., 19 ans (acné chéloïdienne).....	1 gr. 50
Dysfonctionnement testiculaire, à corriger par diathermie hypophysaire.	
Jean M., 20 ans (acné polymorphe juvénile)	1 gr. 71
Indication diathermie testiculaire.	
Marcel B. (acné sortie après test tuberculinique chez un tuberculeux ganglionnaire)...	1 gr. 05
Dysfonctionnement hypophyso-testiculaire.	
Robert L. (eczématides séborrhéiques).....	2 gr. 14
Indication diathermie testiculaire.	
Marie-Louise C., 29 ans (acné nécrotique plus kystes sébacés)	2 gr. 14
Indication diathermie ovarienne.	

Henriette V., 38 ans (acné du menton) 1 gr. 64

Dysfonctionnement ovarien à corriger

par diathermie hypophysaire.

Les résultats nous montrent un endocrinogramme presque constamment anormal, avec perturbation constante dans la sphère génitale, sans pouvoir toutefois préjuger d'un hypo ou d'un hyperfonctionnement.

Notre Maître, le professeur Jausion, pensant que les milieux hormonaux pouvaient avoir un rôle favorisant sur le développement des staphylocoques acnéiques nous avons cultivé les staphylocoques sur des *milieux humanisés et sexués*. « Ce sont des géloses nutritives au sébum, au lait maternel, à l'extrait aqueux de testicule, d'ovaire et d'hormone gonadotrope, aux solutions huileuses de benzoate de dihydrofolliculine et d'acétate de testostérone ; nous usons comparativement d'agar nutritif à l'huile cholestérinée (1).

Chez deux malades, le staphylocoque a poussé d'une façon surabondante sur les extraits aqueux de testicule et d'antéhypophyse pour Marcel B. ; sur des extraits aqueux d'ovaire et la solution huileuse de folliculine pour Lucette Z.

Par contre les staphylocoques blancs de Janine B. et de Marie-Rose B. ont témoigné d'une très grande

(1) Milieux humanisés et sexués pour la culture des micro-organismes de la peau (JAUSION, CAILLIAU, GIARD et CALOP). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, avril 1941, p. 330-333.

luxuriance sur les géloses sexuées autres que la folliculine et le cholestérol où ils ont végété.

« Bien qu'apparemment sexualisés » dans quelques cas et surtout au sortir de la pustule qui les hébergeait, les staphylocoques blancs n'ont manifesté aucun tropisme significatif, et leur comportement n'a permis aucune conclusion, quant à la présence de l'une ou de l'autre hormone sur leur terrain d'origine.

Poussant plus loin nos investigations, nous avons pratiqué chez quelques acnéiques, parallèlement éprouvés avec notre glucidine tuberculeuse, *des tests intra dermiques par inoculation de solutions huileuses de folliculine* (10.000 U.I.) *de testostérone* (10 milligrammes) et pareillement *de cholestérol* (5 %).

Chez Lucette Z., les trois épreuves intra-dermiques sont demeurées sans réponse pendant 22 jours. Une inoculation de glucidine tuberculeuse faite à ce moment a suscité, cinq jours après, la forte positivité des trois tests mais avec une prédominance éclatante de la réaction à l'hormone mâle.

Chez Marcel B., il en fut sensiblement de même, hormis que les trois réponses ont témoigné d'une ampleur égale.

Chez Boum Mes., l'intra dermo-réaction glucidique, postérieure aux dermo-inoculations hormonales, a suscité à la fois une réponse élective du mâle et une éclosion d'acné.

Six témoins exempts d'acné et légèrement sensibles à la glucidine tuberculeuse, n'ont aucunement réagi aux trois tests stériniques que nous avons comparativement tentés sur eux.

Par ailleurs, les tuberculeux pulmonaires, moins réactifs à la glucidine que les sujets allergiques, concurremment porteurs ou non de lésions bacillaires cutanées, ganglionnaires, osseuses ou séreuses, n'ont presque jamais répondu, sinon faiblement à l'inoculation de cholestérol ni de stérines gonadiques.

Ces résultats, d'interprétation difficile, ne sauraient autoriser des conclusions fermes concernant le rôle de l'une ou de l'autre sexualité, c'est-à-dire de telle hormone, homo ou hétérologues vis-à-vis du sujet considéré.

Nous ne pensons pas d'ailleurs que la clinique thérapeutique se soit très différemment prononcée. On en pourrait citer maints exemples : Telle de nos malades, Marie-Rose B., alternativement injectée et à de très longs intervalles d'hormone mâle puis d'hormone femelle et enfin d'huile cholestérinée, a subi du fait de chacun de ces traitements une aggravation caractéristique qu'aucune autre médication n'avait pareillement suscitée ».

*
**

Ce dernier exemple à lui seul résume parfaitement toute la question ; il montre que l'acné doit beaucoup à l'excès des stérols, sexuels ou non, des injections de produits cholestériné ayant, chez plusieurs de nos malades, déterminé une éruption d'acné.

Acné des halogènes. — Les métalloïdes monovalents, Fluor, Chlore, Brome, Iode, sont susceptibles d'engendrer l'acné ; il en va de même de leurs sels,

les halogènes, dont sont chargés les embruns marins ; c'est ce qui se produit dans les acnés professionnelles, notamment dans les usines de goémons de Bretagne, chez les ouvriers qui commencent ou cessent de manipuler des cendres de varech. Une faible quantité suscite la pullulation, au lieu qu'une forte imprégnation la conjure, d'où les oscillations des acnés sous le climat marin. D'abord exaltées, elles ne tardent pas à s'éteindre pour se rallumer si la cure se prolonge ou si le patient change de climat. Il est donc permis de songer à un biotropisme pré-tuberculeux qui jouerait contre le staphylocoque blanc des acnéiques (Jausion).

Nous nous demandons à ce propos si le déclenchement acnéique ne pourrait pas être suscité par le jeu des affinités de la double liaison éthylénique des stérols pour les halogènes ; in vitro on a d'ailleurs, en traitant le cholestérol par le brome en conjugaison sulfo-carbonique, obtenu un dérivé cristallisé dibromé accompagné de métacholestérol dibromé.

VI

CONCLUSIONS

I

Facteur capital de la statique cellulaire, élément de protection du globule rouge, instrument de défense antitoxique, le cholestérol représente dans l'organisme la réserve de base aux dépens de laquelle se formeront des corps d'une importance physiologique énorme.

II

De très faibles variations dans la structure chimique du noyau stérolique suffisent à lui donner des propriétés physico-chimiques considérables : tel est le cas des hormones sexuelles (œstrone, lutéine, androstérone, déhydroandrostérone, testostérone), de l'hormone cortico-surrénale, des hormones cancérigènes, de la vitamine D, substances en filiation directe avec le cholestérol et dont on connaît la puissante action physiologique.

III

Éliminé en partie par la graisse du revêtement cutané, il est toutefois décelable dans l'épiderme ; sa présence au niveau du derme est lié à l'activité du système trophomélanique de Borrel-Masson.

IV

Le xanthome et le xanthelasma, caractérisés par des dépôts de cholestérol en certains points du revêtement cutané, ne sont pas toujours l'expression d'une hypercholestérolémie, ce sont des « histiocytoses » dues à l'infiltration des histiocytes par le cholestérol : métabolisme partiel relativement indépendant du métabolisme général.

V

L'hypercholestérolémie sur laquelle nombre d'auteurs avaient tablé pour donner une étiologie du psoriasis, s'est révélée très inconstante ; il est permis de penser qu'hyper, hypo ou eucholestérolémique, le psoriasique est avant tout un sympathicotonique dont le revêtement cutané est enclin à la parakératose qui se révèle à partir d'excitations variées.

VI

Le cancer cutané pourrait résulter de l'action de carbures cancérigènes du groupe phénanthrénique, formés par décyclisation du cholestérol épidermique

sous l'influence des insolation prolongées ; le même rayonnement ultra-violet pouvant d'ailleurs, à doses convenables, permettre la formation in situ de vitamine D antirachitique.

VII

Les divers staphylocoques de la peau nous apparaissent comme des « stérophytes », et l'acné elle-même, procédant d'un staphylocoque blanc, est tributaire du métabolisme du stérol. Elle s'installe au moment du flux séborrhéique pubertaire pour demeurer sous la dépendance des stérines sexuelles.

Vu : le Doyen de la Faculté, BAUDOUIN. *Vu : le Président de thèse, GOUGEROT.*

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
Gilbert GIDEL.

VII

BIBLIOGRAPHIE

- ASKEW, ANGUS, BOURDILLON, WEBSTER. — *Proc. : Roy. Soc. London*, Série B ; 1930, t. 107, p. 76-91, 1931, t. 108, p. 340 — 1932, t. 109, p. 488.
- ASCHEIM. — Gonades et régulations hypophysaires. (Régulations hormonales en biologie. Baillière, 1937, p. 337).
- BODIN. — Nouvelle pratique de dermatologie, t. IV.
- BORY. — L'acné séborrhée. *Clinique et laboratoire*, fév. 1928, pages 21-28.
- BOULANGER. — Les hormones cortico surrénales. *Exposés annuels de biochimie médicale*, 2^e série. Masson, 1939, p. 191.
- BROUHA (Lucien). — Le système nerveux sympathique — système neurohormonal. (Régulations hormonales en biologie. Baillière, 1937, p. 491).
- CANTILLO. — L'alopecie habituelle de l'homme adulte. *Presse médicale*, 1934, n° 75, p. 1465.
- CAILLIAU. — Histologie normale de la peau. *Encyclopédie médico-chirurgicale*.

CHABROL. — Pathologie du foie et des voies biliaires. Masson, 1941.

CHAMPY. — Cholestérol — Hormones — Cancer (*Le Sang*, 1936, p. 250-252).

CHAMPY. — Contribution à l'étude du cholestérol dans l'organisme. *Le Sang*, 1936, n° 8, p. 1027-1032.

CHAUFFARD et LAROCHE. — Pathogénie du xanthelasma. *Semaine médicale*, 25 mai 1910, p. 241.

COLLIN-RÉMY. — Les hormones. Albin, 1938.

CRISTOL. — Chimie biologique. Masson, 1942.

CRISTOL. — Biochimie et cancer expérimental. *Montpellier médical*, mai 1936, p. 250-252.

DESAUX. — Manuel pratique de dermatologie. Masson, 1932.

DESAUX. — Les réactions cutanées de la puberté. *La Puberté*, Masson, 1938.

DESAUX. — Le problème de la sécrétion interne cutanée. *Presse médicale*, avril 1940, p. 411-413.

ECKSTEIN et UDO WILE. — La teneur en cholestérol et en phospholipides de la peau humaine. *The Journal of biological chemistry*, 1926, L XIX, p. 180-186.

EL FOURATI. — Contribution à l'étude de l'acné. *Thèse de médecine de Paris*, 1939.

FASSIO. — Les troubles du métabolisme des lipides. *Monde Médical*, avril 1929, p. 495-505.

FIESSINGER. — Signification biologique de la cholestérolémie. *Journal Médical Français*, août 1937, n° 8.

- FIESSINGER. — Les principes d'un traitement moderne de la lithiase. *Journal des praticiens*, mars 1941, n° 13, p. 178.
- FIESSINGER et MERKLEN. — *Paris Médical*, 1939, 20 mai, p. 419.
- GATÉ, CHANIAL, VALLET, HUMBERT. — Recherches sur la cholestérolémie dans le psoriasis. *Annales dermatologie et syphiligraphie*, juin 1938, n° 6, page 466-481.
- GASQUET. — Le rôle cancerigène du soleil dans les néoplasies de la peau. *Presse médicale*, décembre 1937, p. 1890.
- GERSON. — Conception étiologique de l'acné vulgaire. *Presse médicale*, 14 janvier 1931, p. 12.
- GIRARD. — La chimie des hormones sexuelles femelles. (Régulations hormonales, Baillière, 1937, page 320).
- GOUGEROT. — La Dermatologie en clientèle.
- GOUGEROT. — Tuberculides pernio en nappes et xanthome dans les mêmes lésions hypercholestérolémie défensive et curative. *Paris Médical*, an XVIII, 22 janvier 1928, page 64.
- GRUTZ. — Psoriasis Lipoidose. IX^e congrès International Dermato., Budapest, 1935.
- HUDELO et CAILLIAU. — Le tissu réticulo endothélial à l'état normal et pathologique. *Annales dermat. et syphiligraphie*, 1^{er} janvier 1928, p. 19-33.
- JAUSION et PECKER. — Acné et Lumière. *La médecine*, mai 1928, n° 8, page 606-614.

JAUSION. — L'acné — son microbisme et sa thérapeutique. *Société pathologie comparée*, séance 11 octobre 1932.

JAUSION. — Le traitement chimiovaccinal du psoriasis. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale de l'Elysée*, mai 1937.

JAUSION, Mlle REYRE, KOUCHNER. — Le mouvement des acnés au bord de la mer. *Revue de physiothérapie*, mai-juin 1938.

JAUSION. — Le cycle du staphylocoque et du streptocoque déduits des pyodermites de guerre. *Bulletin et mémoire de la Société Médicale des hôpitaux de Paris*, n^{os} 37-38-39-40, 11 octobre 1940.

JAUSION. — Le terrain dermatopathique. *Bulletin de la Société Médicale des Praticiens*, janvier 1939.

JAUSION, CAILLIAU, GIARD et CALOP. — Milieux humanisés et sexués pour la culture es microorganismes de la peau. *Bulletin de la Société Française Dermato.*, avril 1941, p. 330-333.

JAUSION, CAILLIAU, GIARD et CALOP. — Acné, glucidine tuberculeuse et hormones sexuelles. *Bulletin Société Française Dermato.*, juin 1941, p. 481-493.

JOLTRAIN. — Le sérum des psoriasiques. *Bulletin Société Française Dermato.*, 9 juillet 1936.

KISSEL. — Les variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës dues aux microbes hémolytiques. *Thèse de Nancy*, 1934.

LACROIX. — La cholestérinémie et la glycémie dans les dermatoses. *Thèse agrégation*, Alger, 1926.

LAROCHE, GRIGAUT. — Nos connaissances actuelles sur la cholestérolémie. *Revue Médicale*, 1937, p. 223.

- LAROCHE. — Les hormones génitales (Déficiences vitaminiques et hormonales). Masson, 1942.
- LAYANI, LAUDAT et ASTRUC. — Sur un cas de maladie xanthomateuse. *Société Médicale Hôpitaux de Paris*, 3 mars 1939, n° 8, pages 355-367.
- LAYMON. — Cholestérinose extracellulaire. *Archiv. Dermat. and syphil.*, février 1937, vol. 35, fasc. 2.
- LEBEAU et COURTOIS. — Traité de pharmacie chimique. Masson, 1939.
- LECZYNSKI. — Relations réciproques entre la peau et les organes génitaux femelles. *Rapport IX^e Congrès International dermat.*, Budapest, 1935.
- LEMELAND. — Méthode d'extraction et de dosage du Cholestérol dans les tissus. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, tome III, et 1923, tome V, pages 110-124.
- LEURET-DUTRENIET. — Le cholestérol, Baillière, 1934.
- LÉVY (Georges). — Xanthélasma, Xanthome, Xanthosarcome. *Thèse de médecine*, Presses universitaires de Strasbourg, 1926.
- LOU Y CHANG. — Contribution à l'étude du cancer expérimental provoqué par le 1-2 benzopyrène. *Thèse Faculté Catholique*, Lille, 1936.
- MACHEBŒUF. — Les lipides et les substances lipoidiques du sérum. (*Exposés annuels chimio-biologique*, 1^{re} série, Masson, 1939.)
- MARGAROT. — La vie génitale et la pathologie cutanée. *Montpellier Médical*, février 1936, pages 47-62.
- MIDY (Robert). — Le conjonctif histocytaire, Masson, 1936.

MINOVICI. — Origine du cholestérol dans l'organisme animal. *Bul. Soc. Chimie Biol.*, 1935, tome 17, pages 369-395.

NANTA et BAZEX. — Nécrobiose lipoïdique des diabétiques. *Bul. Soc. Franc. Dermato.*, mars 1938, pp. 827-831.

OBERLING et SANNIÉ. — Hormones et carbures cancérogènes. (Les régulations hormonales, Baillière, 1937, page 826).

PARAF et LÉWI. — Les problèmes chimiques de l'immunologie. *Presse médicale*, sept. 1940, n° 70, pages 726-730.

PAUTRIER-LÉVY. — Contribution à l'étude de l'histophysiologie cutanée. *An. dermat. et syphil.*, déc. 1924, pages 700-724.

PULEY. — Pathogénie du psoriasis. *Bulletin Soc. Franç. de dermat.*, 9 juillet 1936.

RABELLO (Junior). — Critères biologiques de l'investigation des lipoïdoses cutanées et des affections connexes. *Rivista argentina di dermato sifilologia*, 1936, t. XX, page 62.

RAMEL. — Acné vulgaire et tuberculose. *Presse médicale*, 14 janvier 1937, page 12.

RANDOIN et SIMONNET. — Les vitamines. Armand Collin, 1932.

ROFFO. — La cholestérine de la peau. *Bul. Inst. Méd. exp.*, 1928, V, 907.

— La fixation de la cholestérine dans la peau dans les régions protégées ou non de l'action solaire. *B.I.M.E.*, 1929, VI, 370.

- Teneur en cholestérine de la peau du fœtus et de l'enfant en relation avec l'irradiation solaire. *B.I.M.E.*, 1931, VIII, page 325.
 - Relation de la cholestérine avec la croissance des tissus normaux et néoplasmes. *La France Méd. Argentina*, 10 mars 1927.
 - Modifications de la teneur en cholestérine de la peau en dehors de l'action de la lumière. *B.I.M.E.*, 1931, VIII, page 52.
 - La cholestérine dans le cancer. *Paris Méd.*, I.P., 282, 21 mars 1931.
 - Cancer et Soleil. Développement expérimental de tumeurs spontanées provoquées par les rayons ultraviolets en relation avec l'héliotropisme de la cholestérine. *B.I.M.E.*, 1932, IX, 930.
 - Héliotropisme de la cholestérine. *Archiv. Elect. Méd.*, novembre 1934.
 - La cholestérine et le cancer. *B.I.M.E.*, 1937, XIV, pages 159-168.
 - Conception de l'action du soleil et des rayons ultraviolets sur le développement du cancer. *B. I. M. E.*, 1937, XIV, pages 447-466.
 - La cholestérine de la peau des nègres et ses relations avec le cancer cutané. *B. I. M. E.*, 1938, XIV, page 518.
 - Action cancérigène des dérivés phénanthréniques de la cholestérine. *B.I.M.E.*, déc. 1938, XV, pp. 837-845.
- ROGER. — Le cholestérol et ses dérivés. *Presse Médicale*, 5 novembre 1938, pages 1627-1630.
- Le cholestérol. (Traité de physiologie normale et pathologique). Tome III, 1939, page 109.

ROSENBAUM et SAPIRO. — La rate et l'échange lipoïde.
Le Sang, 1938, n° 9, pages 944-955.

ROSNER. — La cholestérine dans les dermatoses. *Presse Médicale*, 14 septembre 1932, n° 74.

ROUX-LACROIX. — Nouvelle vue d'ensemble sur le système réticulo-endothélial. Vigot, 1931.

RUZICKA. — Les hormones mâles (régulations hormonales), Baillière, 1937, pages 310-319.

SABOURAUD. — Séborrhée, Acné, Calvitie. Masson.

SANNIÉ. — Le cancer chimique. *Exposés annuels de biochimie médicale*, 1^{re} série, pages 163-187, Masson, 1939.

— Les cortines de synthèse. *Bul. Médic. des Hôpitaux de Paris*, séance 7 et 8 novembre 1941.

SARTORY-HUFFSCHMITT. — Psoriasis et déséquilibre lipo-protéidique. *Bulletin Académie Méd. Paris*, juin 1934.

SCHAAF. — Contributions expérimentales à la pathogénie des xanthomes. *Archiv. fur Dermato. und Syphil.*, février 1937, pages 272-333.

SÉZARY, DUCOURTIOUX, LÉVY, COBLENTZ et DE FONT-RÉAULX. — Xantho histiocyctome tubéreux. *Bull. Soc. Franç. Dermat.*, 1^{er} janvier 1937, page 67.

SÉZARY. — Classification des réticulo-endothélioses. *Presse Méd.*, 12 juin 1941, n° 53-54, pages 666-668.

SENDRAIL-BAZEX. — Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique des lipoïdoses. *Annales Dermato. et Syphil.*, mai-juin 1941, pages 166-202. — *Annales Dermato. et Syphil.*, juillet-août 1941, pages 242-272.

- SIMONNET. — L'hormone folliculaire. Masson, 1937.
- SIMONNET et ROBEY. — Le corps jaune. Masson, 1939.
- Les androgènes. Masson, 1941.
- SIVADJAN. — La chimie des vitamines et des hormones. Gauthier-Villars, 1938.
- TANNET. — *Bul. Soc. Chimie Biol.*, 1933, t. 15, page 1346.
- THANNHAUSER et MAGENDATZ. — Les différents groupes chimiques des affections xanthomateuses. *Annales Of. Int. Méd.*, mars 1938, n° 9, pages 1662-1742.
- URBACH. — La peau et le foie. *Congrès International de l'insuffisance hépatique*, Vichy, sept. 1937.
- WATRIN. — Xanthome, Xanthélasma. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*.
- WEISSENBACH, MARTINEAU et BOUWENS. — Lipidémie et cholestérolémie chez les psoriasiques avec ou sans arthropathies. *Bul. Soc. Franç. Dermato*, janvier 1938, pages 57-64.
- WIEDMANN. — Recherche sur l'étiologie du Xanthome tubéreux. *Archiv. fur Dermat. und Syphil.*, 2 janvier 1937, tome 175, pages 71-77.
-

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.

